

Contenido	
ACTA No. 16 DE 2024	2
ORDEN DEL DÍA	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	2
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS	3
3.1.3 Producto Nuevo	3
3.1.3.1 CIPDIAPTIN M® 50MG/1000MG	3
3.1.3.2 CIPDIAPTIN M® 50MG/850MG	20
3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación	37
3.1.4.1 ROVEZIX®	37
3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica	56
3.1.5.1 DOLEX EFERVEFEST	56
3.1.9 Modificación de dosificación y posología	60
3.1.9.1 TEGRETOL® 2% SUSPENSION	60
TEGRETOL® RETARD DE 200 MG	60
TEGRETOL® RETARD DE 400 MG	60
3.1.9.2 QUTENZA®	64
3.1.9.3 CARBAGLU® 200 MG	70
3.1.9.4 ETOPOSIDO INYECTABLE 20 MG/ML	75
3.1.9.5 CRESTOR® 10 MG	82
CRESTOR® 20 MG	82
CRESTOR® 40 MG	82
3.1.9.6 DEPO-PROVERA® 150 MG/3ML SUSPENSION PARENTERAL	95

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 16 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA 04, 05 Y 06 DE DICIEMBRE DE 2024

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 15 de 2024 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 CIPDIAPTIN M® 50MG/1000MG

Expediente : 20213960
Radicado : 20211222519 / 20241044426
Fecha : 26/02/2024
Interesado : CIPLA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación).

Como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

Indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPARy (P. EJ. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPARy.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en combinación con insulina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023014132 emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.3.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir, allegada mediante radicado No. 20241044426
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241044426

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2023, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ .

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película también están indicados como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

Contraindicaciones:

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están contraindicados en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes;
- Diabetes tipo 1.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda o crónica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética, con coma o sin éste);
- pre-coma diabético;
- insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1.73m²);

- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock,
 - administración intravascular de agentes de contraste yodados
- enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock;
- insuficiencia hepática;
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- lactancia.
- Falla cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Sitagliptina/Metformina clorhidrato debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Precauciones y advertencias:

General

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Al empezar el tratamiento con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia o debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Sitagliptina/Metformina clorhidrato; cuando ocurre, es fatal en

aproximadamente el 50% de los casos. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($< 7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados ($> 5 \text{ mmol/l}$) trastornos electrolíticos con un aumento del desequilibrio aniónico y un aumento del cociente lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma $> 5 \text{ µg/mL}$.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca.

Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes.

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario.

En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

Función renal

Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal. Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular

a partir de entonces. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas si hay evidencia de daño renal. Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina están contraindicados en daño renal severo, pacientes con $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Clorhidrato de Metformina

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución. Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina

Los pacientes que reciben Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Sitagliptina

En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR γ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Hipoglucemia (Clorhidrato de Metformina)

La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina uno de los componentes de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes de poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se debe interrumpir y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Cirugía

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se deben suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos). El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

Estados hipóxicos

El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Sitagliptina/Metformina clorhidrato, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Ingesta de alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas.

Disfunción hepática

Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser

evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas una vez resuelto el episodio agudo.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina.

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se deben utilizar Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina.

Lactancia

No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se deben usar Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usan Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con las tabletas de Sitagliptina/metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Sitagliptina/metformina con la administración conjunta de sitagliptina y metformina. Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptina y metformina

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente
estreñimiento	Poco frecuente
dolor abdominal superior	Poco frecuente
vómitos	Frecuente
pancreatitis aguda ^{†,‡}	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito [*]	Poco frecuente
angioedema [†]	Frecuencia no conocida
erupción cutánea [†]	Frecuencia no conocida
urticaria [†]	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea [†]	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson [†]	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia [*]	Frecuencia no conocida
mialgia [*]	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad [*]	Frecuencia no conocida
dolor de espalda [*]	Frecuencia no conocida
artropatía [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada [*]	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda [*]	Frecuencia no conocida

^{*} Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia poscomercialización.

[†] Ver sección 4.4.

[‡] Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia.

Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso pos- comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina + metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio,

la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones:

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina/metformina con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría

aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Los datos *in vitro* y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la C_{máx} de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de

la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C_{máx} plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se deben iniciar a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Sitagliptina/ clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se usan en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Sitagliptina/ clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se usan en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia

Para las diferentes dosis de metformina, Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están disponibles en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de sitagliptina/metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

<u>TFG ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptina</u>
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	La dosis máxima diaria es 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	La dosis máxima diaria es 50 mg.
<30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

Insuficiencia hepática

No se deben usar Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se deben usar con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

Población pediátrica

Sitagliptina/metformina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. No se ha estudiado el uso de Sitagliptina/metformina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración

Sitagliptina/ clorhidrato de metformina se debe administrar dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir, allegados mediante Radicado No. 20241044426.

Asimismo, revisada la información allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.3.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo del producto Cipdiaptin M® sitagliptina / metformina 50 MG/1000 MG comprimido recubierto fabricado por SAG MANUFACTURING, S.L.U, con domicilio Carretera Nacional 1, Km 36, 28750 San Agustín de Guadalix ESPAÑA/MADRID; frente al producto de referencia JANUMET® 50 mg/1000 mg tableta recubierta fabricado por Merck Sharp & Dohme Ltd.

3.1.3.2 CIPDIAPTIN M® 50MG/850MG

Expediente : 20213870
Radicado : 20211221926 / 20241063068
Fecha : 14/03/2024
Interesado : CIPLA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 850 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación).

Como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

Indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPAR γ (P. EJ. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPAR γ .

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024000547 emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.3.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir, allegada mediante radicado No. 20241063068
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241063068

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2023, numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda

aprobar evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 850 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones terapéuticas

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ .

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película también están indicados como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

Contraindicaciones:

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están contraindicados en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes;
- Diabetes tipo 1.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda o crónica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética, con coma o sin éste);
- pre-coma diabético;
- insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1.73m²);
- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - o deshidratación,
 - o infección grave,
 - o shock,

- administración intravascular de agentes de contraste yodados
- enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock;
- insuficiencia hepática;
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- lactancia.
- Falla cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Sitagliptina/Metformina clorhidrato debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Precauciones y advertencias:

General

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Al empezar el tratamiento con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia o debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Sitagliptina/Metformina clorhidrato; cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($< 7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados ($> 5 \text{ mmol/l}$) trastornos electrolíticos con un aumento del desequilibrio aniónico y un aumento del cociente lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma $> 5 \text{ µg/mL}$.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico

deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca.

Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes.

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario.

En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

Función renal

Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal. Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas si hay evidencia de daño renal. Los comprimidos recubiertos con película de

sitagliptina/clorhidrato de metformina están contraindicados en daño renal severo, pacientes con $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Clorhidrato de Metformina

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución. Estudios radiológicos que involucren el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina

Los pacientes que reciben Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Sitagliptina

En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR γ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Hipoglucemia (Clorhidrato de Metformina)

La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos

con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina uno de los componentes de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes de poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se debe interrumpir y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Cirugía

Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se deben suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos). El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si

se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

Estados hipóxicos

El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Sitagliptina/Metformina clorhidrato, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Ingesta de alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas.

Disfunción hepática

Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anormalidad notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina tabletas recubiertas una vez resuelto el episodio agudo.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina.

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se deben utilizar Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina.

Lactancia

No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se deben usar Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo,

al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usan Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con las tabletas de Sitagliptina/metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Sitagliptina/metformina con la administración conjunta de sitagliptina y metformina. Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptina y metformina

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente
estreñimiento	Poco frecuente
dolor abdominal superior	Poco frecuente
vómitos	Frecuente
pancreatitis aguda ^{†,‡}	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito [*]	Poco frecuente
angioedema [†]	Frecuencia no conocida
erupción cutánea [†]	Frecuencia no conocida
urticaria [†]	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea [†]	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson [†]	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia [*]	Frecuencia no conocida
mialgia [*]	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad [*]	Frecuencia no conocida
dolor de espalda [*]	Frecuencia no conocida
artropatía [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada [*]	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda [*]	Frecuencia no conocida

^{*} Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia poscomercialización.

[†] Ver sección 4.4.

[‡] Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia.

Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso pos- comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina + metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio,

la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones:

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina/metformina con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría

aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Los datos *in vitro* y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la C_{máx} de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de

la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C_{máx} plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se deben iniciar a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Sitagliptina/ clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se usan en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Sitagliptina/ clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se usan en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia

Para las diferentes dosis de metformina, Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película están disponibles en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de sitagliptina/metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

<u>TFG ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptina</u>
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	La dosis máxima diaria es 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	La dosis máxima diaria es 50 mg.
<30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

Insuficiencia hepática

No se deben usar Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, Sitagliptina/clorhidrato de metformina tabletas recubiertas con película se deben usar con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

Población pediátrica

Sitagliptina/metformina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. No se ha estudiado el uso de Sitagliptina/metformina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración

Sitagliptina/ clorhidrato de metformina se debe administrar dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir, allegados mediante Radicado No. 20241063068.

Asimismo, revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.3.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto Cipdiaptin M® sitagliptina / metformina 50 MG/850 MG comprimido recubierto fabricado por SAG MANUFACTURING, S.L.U, con domicilio Carretera Nacional 1, Km 36, 28750 San Agustín de Guadalix ESPAÑA/MADRID; frente al producto de referencia JANUMET® 50 mg/1000 mg tableta recubierta fabricado por Merck Sharp & Dohme Ltd .

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 ROVEZIX®

Expediente : 20232387
Radicado : 20221140572 / 20241055905
Fecha : 12/07/2022
Interesado : ALTADIS FARMACEUTICA S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria

Tratamiento alternativo de las dislipidemias en pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimibe

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix está indicado para terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados, como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados, para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA).

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 0106CO22, allegado mediante radicado No. 20221140572
- Información para prescribir Versión 0106CO22, allegado mediante radicado No. 20221140572

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva concentración y nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información de inserto e información para prescribir Versión 0106CO22, allegados mediante Radicado No. 20221140572, para el medicamento Rovezix®, principios

activos rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg, en las indicaciones: **“Hipercolesterolemia primaria: Tratamiento alternativo de las dislipidemias en pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimibe: Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix está indicado para terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados, como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.**

Prevención de acontecimientos cardiovasculares: Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados, para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA)”.

La Sala encuentra que las indicaciones solicitadas no se encuentran aprobadas para esta combinación en Colombia. Las indicaciones aprobadas son: **“Tratamiento alternativo de las dislipidemias en pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimibe administradas solas. Pacientes controlados con rosuvastatina y ezetimibe”.**

Asimismo, debe incluir en contraindicaciones el siguiente texto:

- en pacientes que reciben la combinación concomitante de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada cápsula dura contiene rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones

Tratamiento de las dislipidemias en pacientes no controlados apropiadamente con rosuvastatina a dosis plena. Pacientes controlados con rosuvastatina y ezetimiba como monofármacos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.

- En pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina.
- en pacientes que reciben la combinación concomitante de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir.

Precauciones y advertencias:

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la tasa notificada de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina en el uso posterior a la comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis.

Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de la creatinina fosfoquinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ezetimiba, cualquier estatina y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante y que se asocie con un aumento del riesgo de rabdomiólisis. Debe advertirse a todos los pacientes que empiecen el tratamiento que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular.

Medida de la Creatina kinasa

No deben medirse los niveles de creatina kinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados.

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se debe realizar de nuevo la prueba al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes del tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias
- antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- abuso de alcohol
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmático)
- uso concomitante de fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $< 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se debería considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con rosuvastatina u otro inhibidor de la HMG- CoA reductasa a la dosis más baja, con una estrecha vigilancia del paciente. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatina, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina kinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas. En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG- CoA reductasa junto con derivados del ácido fólico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix y gemfibrozilo. Debe sopesarse cuidadosamente el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix con fibratos frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones. La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante de fibratos.

No debe emplearse Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix en pacientes con trastornos agudos, graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos graves metabólicos, endocrinos o electrolíticos; o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times$ límite superior normal [LSN]).

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el

límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. Las tasas notificadas de episodios hepáticos graves (consistentes principalmente en un aumento de las transaminasas hepáticas) en el uso posterior a la comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes del inicio del tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimiba Stadagen.

Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix en estos pacientes

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con rosuvastatina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de rosuvastatina, el tratamiento con rosuvastatina no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Enfermedad hepática y alcohol

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovezix debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. Las tasas notificadas de eventos renales graves en el uso posterior a la comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Se debe considerar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de los pacientes tratados con una dosis de 40 mg.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado.

Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Anticoagulantes

Si se añade Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexisa warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente.

Ciclosporina: ver sección de Contraindicaciones e Interacciones

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos (ver sección de Contraindicaciones e Interacciones).

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexisy fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse.

Ácido fusídico

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexisy ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de

rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexisen pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis.

Raza

Los estudios farmacocinéticos con rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexisen niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por capsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

Rosuvastatina:

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimiba Stadagen, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Ezetimiba:

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

Lactancia

Rosuvastatina:

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

Ezetimiba:

Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. Se desconoce si ezetimiba se elimina en la leche materna.

Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los efectos de ezetimiba sobre la fertilidad en humana. La ezetimiba no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra; La rosuvastatina a dosis más altas mostró toxicidad testicular en monos y perros

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina y/o ezetimiba sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación órgano sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopen ia ²		Trombocitopen ia ⁵
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilida d, incluyendo angioedema ²		hipersensibilida d (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema) ⁵
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus ^{1,2}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito ³			
Trastornos psiquiátricos					depresión ^{2,3}
Trastornos del sistema nervioso	cefalea ^{2,4} , mareos ²	parestesia ⁴		polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	neuropatía periférica ² , Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ² mareo ⁵ , parestesia ⁵
Trastornos Vasculares		sofocos ³ , hipertensión ³			

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos ³			tos ³ , disnea ^{3,5}
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento ² , náusea ² , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ³ , flatulencia ³	dispepsia ³ ; reflujo gastroesofágico ³ ; náusea ³ ; sequedad de boca ⁴ ; gastritis	pancreatitis ²		diarrea ² , pancreatitis ⁵ , estreñimiento ⁵
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas hepáticas ²	icteria ² , hepatitis ²	hepatitis ⁴ , colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			síndrome de Stevens-Johnson ² , eritema multiforme ⁵ , reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia ^{3,4}	artralgia ³ ; espasmos musculares ³ ; dolor en el cuello ³ ; dolor de espalda ⁴ ; debilidad muscular ⁴ ; dolor en las extremidades ⁴	miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiólisis ² , síndrome pseudotúrpico ² , rotura muscular ²	artralgia ²	miopatía necrotizante inmunomediada ² , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² , artralgia ⁵ , mialgia ⁵ , miopatía/rabdomiólisis ⁵ (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios				hematuria ²	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				ginecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia ² , fatiga ³	dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ ; edema periférico ⁴			edema ² , astenia ⁵
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST ⁴	aumento de la ALT y/o AST ³ ; aumento de la CPK en sangre ³			

		aumento de la gamma-glutamyltransferasa ³ ; análisis de función hepática anormal ³			
--	--	--	--	--	--

¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión) – para rosuvastatina.

² Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la comercialización.

³ La ezetimiba en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimiba (N = 2.396) y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo (N = 1.159).

⁴ La ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina (N = 11.308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (N = 9.361).

⁵ Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia posterior a la comercialización (con o sin estatina).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dependiente de la dosis.

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un menor incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento.

Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento.

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de

pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Valores de laboratorio

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 x LSN, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo.

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1.674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba sola frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexisen niños menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Rosuvastatina:

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina kinasa >10 xLSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Ezetimiba: En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST (≥ 3 x LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK (≥ 10 x LSN). No se notificaron casos de miopatía.

En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

Interacciones:

Contraindicaciones

Ciclosporina: La administración concomitante de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexiscon ciclosporina está contraindicada debido a la rosuvastatina (ver sección 4.3). Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del AUC media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Combinaciones no recomendadas

Inhibidores de la proteasa: Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la

administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina.

Inhibidores de proteínas transportadoras: La rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina/Ezetimiba con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina. La administración concomitante con gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,7 veces).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa entre rosuvastatina y fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. La administración concomitante con fenofibrato aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 veces).

Fenofibrato y otros fibratos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis.

En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

La presentación de 40 mg/10 mg está contraindicada con el uso concomitante de fibratos.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Otras interacciones

Antiácidos: La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

Eritromicina: El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC_{0-t} y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: Los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa.

Antagonistas de la vitamina K: Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos.

Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexisa warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): La administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y

norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Colestiramina: La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción.

Ezetimiba/rosuvastatina: El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba aumenta en 1,2 veces el AUC de rosuvastatina en pacientes hipercolesterolémicos (ver la tabla siguiente). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Ticagrelor: Ticagrelor podría afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, incremento de los niveles de CPK y rabdomiólisis.

Otros medicamentos: De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes entre rosuvastatina y digoxina.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante.

Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también tabla debajo): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina *
Ciclosporina 75 mg a 200 mg, 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑3,8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑2,8 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg, una vez al día, 7 días	↑ 2,2 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑2 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 vez al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 vez al día	No disponible	↑1,4 veces
Itraconazol 200 mg, 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑1,4 veces **
Ezetimiba 10 mg, 1 vez al día, 14 días	10 mg 1 vez al día, 14 días	**↑1,2 veces
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔

Silimarina 140 mg 3 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg 3 vez al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓".

**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología

El paciente debe seguir una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis®

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis® no es adecuado para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Los pacientes deben tomar la presentación correspondiente a su tratamiento previo. La dosis recomendada es de un comprimido al día.

Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis® debe tomarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis® en niños menores de 18 años, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina.

La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La presentación de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis está contraindicado para todas las dosis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada a rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis 40 mg/10 mg está contraindicado en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor.

Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis 40 mg/10 mg está contraindicado en algunos de estos pacientes.

Terapia concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/otipranavir.

Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimiba Stadagen. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina/Ezetimiba Stadagen, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante así como los ajustes posológicos de rosuvastatina.

Método de administración

Vía oral.

Rosuvastatina/Ezetimiba Rovexis debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero con un trago de agua.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N50

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
C10BA06	EZETIMIBA + ROSUVASTATINA	TABLETA	10 mg + 5 mg

La Sala recomienda ajustar el código ATC a C10BA06 en las Normas Farmacológicas para las tres combinaciones de EZETIMIBA + ROSUVASTATINA ya aprobadas.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar inserto e información para prescribir al presente concepto.

Finalmente, la Sala recomienda que la indicación *“Tratamiento de las dislipidemias en pacientes no controlados apropiadamente con rosuvastatina a dosis plena. Pacientes controlados con rosuvastatina y ezetimiba como monofármacos”*, debe aplicar para todas los productos en asociación a dosis fija con los principios activos rosuvastatina y ezetimiba.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 DOLEX EFERVEFEST

Expediente : 20254877
Radicado : 20231126467 / 20241135451
Fecha : 12/05/2023
Interesado : Haeon Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta efervescente contiene acetaminofén 500 mg + cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tableta efervescente

Indicaciones:
Analgésico – antipirético.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto e Información para prescribir Versión 01 (Enero 2023) GDSV7.0, allegado mediante radicado No. 20231126467

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información de inserto e información para prescribir Versión 01 (Enero 2023) GDSV7.0, allegados mediante Radicado No. 20231126467, para el medicamento Dolex Efervefest®, principios activos acetaminofén 500 mg + cafeína 65 mg tableta efervescente, en las indicaciones: Analgésico – antipirético.

La Sala recomienda requerir al interesado para que en las artes retire las expresiones “efectivo alivio del dolor de cabeza fuerte” “hasta 2 veces más rápido”, por cuanto uno de

los usos aceptado es dolor de cabeza de leve a moderado y no está demostrado que produzca un alivio del dolor 2 veces más rápido; por tanto, contraviene lo estipulado en el Artículo 3 de la Resolución 1896 de 2023.

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica de nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada tableta efervescente contiene acetaminofén 500 mg + cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tableta efervescente

Indicaciones:

Analgésico – antipirético.

Usos:

Tratamiento del dolor de leve a moderado y la fiebre incluyendo:

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Dolor musculoesquelético
- Dolor de espalda
- Dolor articular
- Dolor asociado a la migraña
- Fiebre y dolor después de la vacunación
- Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental
- Dolor dental
- Dolor de oído / Otitis
- Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Información para incluir en etiquetas:

Analgésico – Antipirético

Tratamiento de fiebre y dolor leve a moderado de: dolor de cabeza, asociado a la migraña, muscular, musculoesquelético, espalda, articular, garganta, dental y después de procedimientos dentales y vacunación.

Contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en personas con historial previo de hipersensibilidad al Acetaminofén, a la cafeína o a los excipientes.

Información para incluir en etiquetas:

No usar si es alérgico al Acetaminofén, la cafeína u otro ingrediente del producto.

Precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Cada tableta contiene 427 mg de sodio y 50 mg de sorbitol.
- Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) simultáneamente con este producto.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Información para incluir en etiquetas:

Contiene Acetaminofén. Tomar mucho Acetaminofén puede causar serio daño al hígado. No usar si: está tomando otro medicamento, prescrito o no, que contenga Acetaminofén para tratar dolor, fiebre, síntomas de resfriado o medicamentos para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si: Tiene problemas en hígado/riñón, está bajo de peso, desnutrido, toma alcohol regularmente (Tal vez deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de Acetaminofén). Si tiene infección severa, está gravemente desnutrido/bajo de peso o es consumidor crónico/pesado de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica. Sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad, sensación de malestar/náuseas o estar enfermo/vómito y pérdida del apetito). Este medicamento contiene Cafeína. Se debe evitar el consumo excesivo de cafeína mientras tome este producto (ej.: té, café y algunas bebidas enlatadas). Exceso de cafeína puede producir dificultad para dormir, temblores y molestias en el pecho producidas por palpitaciones. Contactar al médico inmediatamente si presenta una combinación de estos síntomas o no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y vista de los niños. Cada tableta contiene 427 mg de sodio por tableta y 50 mg de sorbitol. Pacientes con problemas de intolerancia hereditaria raros a la fructosa no debe consumir este producto.

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

No se recomienda el uso durante el embarazo. No se recomienda el consumo de cafeína durante el embarazo por el posible riesgo de incremento de aborto espontáneo asociado a su consumo.

No se recomienda el uso durante la lactancia. La cafeína en la leche materna potencialmente puede tener un efecto estimulante en niños alimentados con leche materna, pero no ha sido observada toxicidad significativa.

Información para incluir en etiquetas:
No recomendado.

Reacciones adversas:

Acetaminofén: Muy raras. <1/10.000: Trombocitopenia, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupción en piel, angioedema, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINEs. Disfunción hepática.

Cafeína:

La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles: Nerviosismo, mareo. Cuando el régimen de dosificación recomendado del producto se combina con la ingesta de cafeína en la dieta, la alta dosis que resulta de cafeína puede incrementar el potencial de efectos adversos relacionados con la cafeína como mareo, insomnio, inquietud, ansiedad, irritabilidad, nerviosismo, dolores de cabeza, trastornos gastrointestinales y palpitaciones.

Información para incluir en etiquetas:

Suspender uso y consultar de inmediato al médico si presenta: Reacciones alérgicas (erupción/picazón en piel, a veces con dificultad respiratoria o hinchazón en labios, lengua, garganta o cara), descamación/erupción en piel, úlceras en boca, o ha sufrido problemas respiratorios con ácido acetilsalicílico o AINEs y presenta reacción similar con este producto, hematomas sin justificación o sangrado. Estas reacciones son raras.

Interacciones:

Acetaminofén: El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

El consumo de alcohol etílico puede potenciar la toxicidad de acetaminofén, por posible inducción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.

Cafeína: Puede incrementar la eliminación de litio en el cuerpo, por lo que su uso concomitante no es recomendado.

Información para incluir en etiquetas:

Consulte al médico antes de tomarlo, si está consumiendo warfarina u otros anticoagulantes. No recomendado si está consumiendo Litio. El consumo de alcohol etílico puede potenciar la toxicidad de Acetaminofén, por posible inducción hepática de productos hepatotóxicos derivados del Acetaminofén.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:

- 1 tableta (Acetaminofén 500 mg y cafeína 65 mg) disuelta en al menos medio vaso de agua cada 4- 6 horas según sea requerido hasta máximo de 6 tabletas (3000 mg de Acetaminofén/390 mg de Cafeína) al día.
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Si los síntomas persisten o no mejoran, puede recomendar hasta 1000 mg de Acetaminofén por dosis, sin exceder 3000 mg por día.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

Información para incluir en etiquetas:

Adultos (incluyendo adulto mayor) y niños mayores de 12 años: 1 tableta disuelta en al menos medio vaso de agua cada 4-6 horas según sea requerido. Si los síntomas persisten o no mejoran bajo recomendación de un profesional de salud autorizado, consume 2 tabletas por dosis. No exceder 6 tabletas al día. No use por más de 3 días sin consultar al médico. No exceder la dosis recomendada. Utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento. Tiempo mínimo entre dosis: 4 horas. Menores de 12 años: No recomendado.

Condición de venta: Venta libre

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N40

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
N02BE51	ACETAMINOFÉN + CAFEÍNA	TABLETA EFERVESCENTE	500 mg + 65 mg

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto e información para prescribir Versión 01 (Enero 2023) GDSV7.0, allegado mediante Radicado No. 20231126467

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

**3.1.9.1 TEGRETOL® 2% SUSPENSION
TEGRETOL® RETARD DE 200 MG
TEGRETOL® RETARD DE 400 MG**

Expediente : 226679 / 227376 / 227365
Radicado : 20241111814 / 20241111815 / 20241111816
Fecha : 08/05/2024
Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

Composición:
Cada 100 ml contienen carbamazepina 2 g

Cada tableta de liberación prolongada contiene carbamazepina 200 mg
Cada tableta de liberación prolongada contiene carbamazepina 400 mg

Forma farmacéutica:
Suspensión oral
Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Expediente: 226679
Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino

Expediente: 227376
Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética

Expediente: 227365
Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Información para prescribir e Inserto Versión 2024-PSBGLC-1412-e, allegado mediante radicado No. 20241111814, 20241111815, 20241111816
- Declaración sucinta Versión 2024-PSBGLC-1412-e, allegado mediante radicado No. 20241111814, 20241111815, 20241111816

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología y aprobación de información para prescribir e inserto y declaración sucinta Versión 2024-PSBGLC-1412-e, allegados mediante Radicado No. 20241111814, 20241111815, 20241111816, para los medicamentos Tegretol® 2% suspensión, Tegretol® Retard de 200 mg y Tegretol® Retard de 400 mg, principio activo carbamazepina, en las indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética (Tegretol Retard 200 y 400 mg).

La modificación de dosificación / posología corresponde a la inclusión del texto: *“Sin embargo, la dosis máxima diaria de suspensión oral está limitada a 1,200 mg”*.

La Sala recomienda aprobar la modificación de dosificación / posología del producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Epilepsia

En la medida de lo posible Tegretol debe prescribirse en monoterapia.

El tratamiento ha de iniciarse con una dosis diaria reducida, que debe aumentarse gradualmente hasta lograr el efecto óptimo.

La dosis de carbamazepina debe adaptarse a las necesidades de cada paciente para lograr un control satisfactorio de las convulsiones. La determinación de las concentraciones plasmáticas puede ayudar a establecer la posología óptima. En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de carbamazepina requiere, normalmente, una concentración total de carbamazepina en plasma de entre 4 y 12 µg/ml (17–50 µmol/l).

La adición de Tegretol a tratamientos antiepilépticos existentes se hará de forma progresiva, mientras se mantiene o, si fuese necesario, se ajusta la dosis de los otros antiepilépticos.

Población destinataria general – adultos

Posología en la epilepsia

Formas orales

Inicialmente se administran de 100 a 200 mg una o dos veces al día; la dosis debe aumentarse de forma lenta hasta lograr una respuesta óptima (por lo general con 400 mg administrados dos o tres veces al día). En algunos pacientes pueden ser necesarios 1600 o, incluso, 2000 mg diarios (mg/d). Sin embargo, la dosis máxima diaria de suspensión oral está limitada a 1,200 mg.

Posología en el tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares

Gama de dosis: entre 400 y 1600 mg/d; la dosis usual es de 400 a 600 mg/d, que se administran repartidos en 2 o 3 tomas. Sin embargo, la dosis máxima diaria de suspensión oral está limitada a 1,200 mg. En el tratamiento de mantenimiento de los trastornos bipolares se aconsejan aumentos pequeños de la dosis para asegurar una óptima tolerabilidad.

Posología en la neuralgia del trigémino

La dosis inicial de entre 200 y 400 mg se debe aumentar lentamente una vez por día hasta que ceda el dolor (normalmente con 200 mg de tres a cuatro veces al día). Luego debe reducirse progresivamente la dosis hasta alcanzar la menor dosis de mantenimiento posible. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg al día (mg/d). Una vez aliviado el dolor, se debe tratar de retirar gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otra crisis.

Posología en la neuropatía diabética

Posología normal: 200 mg de dos a cuatro veces al día.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de la carbamazepina en los pacientes con disfunción hepática o renal.

Población pediátrica: niños y adolescentes

Posología en la epilepsia

Formas orales

Hasta los 4 años de edad se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de entre 20 y 60 mg/d y luego aumentarla a razón de entre 20 y 60 mg cada dos días. En los niños de más de 4 años de edad se puede comenzar con 100 mg/d; esta dosis se aumentará a razón de 100 mg por semana.

Dosis de mantenimiento: de 10 a 20 mg/kg de peso corporal al día repartida en varias tomas, de acuerdo con la pauta siguiente:

- **Hasta 1 año de edad:** de 100 a 200 mg/d (= de 5 a 10 ml = 1-2 medidas de suspensión oral)
- **1 a 5 años de edad:** de 200 a 400 mg/d (= de 10 a 20 ml = 2 × 1-2 medidas de suspensión oral)
- **6 a 10 años de edad:** de 400 a 600 mg/d (= de 20 a 30 ml = 2-3 × 2 medidas de suspensión oral)
- **11 a 15 años de edad:** de 600 a 1000 mg/d (= de 30 a 50 ml = 3 × 2-3 medidas de suspensión oral [más una medida extra de 5 ml en caso de que se administren 1000 mg])
- **>15 años de edad:** de 800 a 1200 mg/d (misma dosis que para los adultos).

Dosis máxima recomendada:

Hasta 6 años de edad: 35 mg/kg/d.

Entre 6 y 15 años de edad: 1000 mg/d.

>15 años de edad: 1200 mg/d.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Posología en la neuralgia del trigémino

A causa de las interacciones farmacológicas y de la farmacocinética diferente de los antiepilépticos, la posología de Tegretol debe elegirse con cuidado en los pacientes de edad avanzada.

En los pacientes de edad avanzada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día.

La dosis inicial de 100 mg dos veces al día se debe aumentar lentamente, una vez por día, hasta que ceda el dolor (normalmente con 200 mg de tres a cuatro veces al día). Luego debe reducirse progresivamente la dosis hasta alcanzar la menor dosis de mantenimiento posible. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/d. Una vez aliviado el dolor, se debe tratar de retirar gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otra crisis.

Modo de administración

Los comprimidos y la suspensión oral (que se agitará antes de usar) se pueden tomar durante o después de una comida e incluso entre comidas. Los comprimidos deben ingerirse con un poco de líquido y los restos posibles de comprimidos masticables deben enjuagarse con un poco de líquido.

Los comprimidos CR (enteros o por la mitad, según la prescripción) deben deglutirse sin masticar con un poco de líquido. Los comprimidos masticables y la suspensión oral (una medida = 5 ml = 100 mg; media medida = 2,5 ml = 50 mg) son particularmente adecuados para los pacientes con problemas de deglución o que necesitan un ajuste inicial cuidadoso de la dosis.

La liberación de sustancia activa de los comprimidos CR es lenta y regulada, por eso estos comprimidos pueden administrarse dos veces al día.

Dado que una dosis de suspensión oral de Tegretol producirá concentraciones máximas mayores que la misma dosis en comprimido, se aconseja comenzar con dosis pequeñas y proceder a su aumento lentamente, a fin de evitar las reacciones adversas.

Cambio de los comprimidos de Tegretol por la suspensión oral: se llevará a cabo administrando la misma cantidad de miligramos (mg) diarios en dosis más pequeñas y más frecuentes (p.ej., la suspensión oral tres veces al día, en vez de los comprimidos dos veces al día).

Cambio de los comprimidos convencionales por los comprimidos CR: la experiencia clínica indica que, en algunos pacientes, puede ser necesario aumentar la dosis cuando se utilizan los comprimidos CR.

Cambio de las formulaciones orales por los supositorios: cuando se utilizan los supositorios, la dosis debe aumentarse un 25% y administrarse repartida en varias tomas, hasta un máximo de 250 mg cuatro veces al día, cada 6 horas. La experiencia clínica de la administración de los supositorios como terapia de sustitución se ha limitado a 7 días y en pacientes en quienes el tratamiento oral de la epilepsia no era posible en ese momento (p.ej., en el postoperatorio o en individuos inconscientes).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir e inserto Versión 2024-PSBGLC-1412-e y la declaración sucinta Versión 2024-PSBGLC-1412-e, allegado mediante Radicado No. 20241111814, 20241111815, 20241111816.

3.1.9.2 QUTENZA®

Expediente : 20178310
Radicado : 20241121094
Fecha : 17/05/2024
Interesado : GRUNENTHAL GMBH.

Composición: Cada unidad de 280 cm² contiene 179 mg de capsaicina

Forma farmacéutica: Cinta adhesiva / película

Indicaciones:

Qutenza® está indicado como coadyuvante para el tratamiento de dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Información para prescribir SmPC Versión 5.0 de mayo de 2024, allegado mediante radicado No. 20241121094

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241121094 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, información para prescribir SmPC Versión 5.0 de mayo de 2024, para el medicamento QUTENZA® principio activo capsaicina.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

El parche cutáneo Qutenza® debe ser administrado por un médico o por un profesional de la salud bajo la supervisión de un médico.

Posología

El parche cutáneo se debe aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches). El médico o profesional de la salud delimitará la zona dolorosa y la marcará en la piel. Qutenza® se debe aplicar sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies (p. ej., para la neuropatía asociada a la infección por VIH o la neuropatía diabética periférica dolorosa) y 60 minutos en otras localizaciones (p. ej., neuralgia postherpética). El tratamiento con Qutenza® se podrá repetir cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece.

La experiencia clínica sugiere que un cierto porcentaje de pacientes podría beneficiarse de la repetición del tratamiento de Qutenza® antes de los 90 días; sin embargo, se debe observar un intervalo mínimo de 60 días entre los tratamientos de Qutenza®.

Los ensayos clínicos han demostrado que los tratamientos repetidos conducen a mayores tasas de respuesta. Por lo tanto, se recomienda tratar durante un período suficientemente prolongado y reevaluar la eficacia periódicamente caso por caso después de 3 tratamientos.

El área de tratamiento puede ser pre-tratada con un anestésico tópico o se puede administrar un analgésico vía oral al paciente antes de aplicar Qutenza®, para reducir las posibles molestias propias de la aplicación. El anestésico tópico debe cubrir toda la zona de tratamiento con Qutenza® más un perímetro de 1 a 2 cm. Los anestésicos tópicos se deben eliminar antes de la aplicación de Qutenza® y la piel debe quedar completamente limpia y seca.

Insuficiencia renal y/o hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Qutenza® en niños desde el nacimiento hasta los 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Sólo para uso cutáneo.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento

Se recomienda administrar Qutenza® en una zona bien ventilada.

Se deben utilizar guantes de nitrilo en todo momento para manipular Qutenza® y limpiar las zonas de tratamiento. NO se deben emplear guantes de látex, ya que no proporcionan la protección adecuada.

Se recomienda el uso de una mascarilla y gafas de protección, en particular durante la aplicación y retirada del parche.

Se deben tomar estas precauciones para evitar el contacto accidental con los parches u otros materiales que hayan estado en contacto con las zonas tratadas. Esto puede producir eritema y una sensación de quemazón transitorios (las mucosas son especialmente sensibles), dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos.

Los parches no se deben aplicar cerca de los ojos ni de las mucosas.

En caso necesario, se cortará el pelo de la zona afectada para mejorar la adherencia del parche (no afeite la zona). Las zonas de tratamiento se deben lavar cuidadosamente con agua y jabón. Una vez que se ha retirado el pelo y se ha lavado la zona, hay que secar bien la piel.

Instrucciones de uso

Qutenza® es un parche de un solo uso y puede cortarse para ajustarlo al tamaño y la forma de la zona a tratar. Qutenza® se debe cortar antes de retirar la lámina protectora. La lámina protectora NO se debe retirar hasta el momento previo a la aplicación. La lámina lleva un corte diagonal para facilitar su retirada. Despegue y doble una parte de la lámina protectora y coloque la cara adhesiva del parche impreso sobre la zona de tratamiento. Sujete el parche para que no se mueva. La lámina protectora se retira lenta y de forma cuidadosa

por debajo del parche con una mano y al mismo tiempo se alisa el parche sobre la piel con la otra para asegurar que el parche queda completamente en contacto con la piel, sin burbujas de aire ni humedad.

En el tratamiento de los pies, los parches de Qutenza® se pueden envolver alrededor de la superficie dorsal, lateral y plantar de cada pie hasta cubrir completamente el área a tratar.

Para asegurarse de que Qutenza® se mantiene en contacto con la zona de tratamiento, se pueden utilizar medias elásticas o vendas de gasa.

Los parches de Qutenza® se deben retirar suave y lentamente enrollándolos hacia dentro para reducir al mínimo el riesgo de dispersión de partículas de capsaicina en el aire. Una vez retirado el parche de Qutenza®, se aplicará una cantidad generosa de gel limpiador en la zona de tratamiento y se dejará actuar durante un minuto como mínimo. El gel limpiador se retira con una gasa seca para eliminar la capsaicina que pueda quedar en la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón.

Los pacientes que experimenten dolor durante y después de la aplicación del parche deben recibir tratamiento analgésico adicional.

Para consultar las instrucciones de manipulación y eliminación de los materiales de tratamiento ver sección 6.6.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos, debido a que se ha demostrado que la absorción sistémica de Qutenza® es escasa y transitoria.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados, relativos al uso de capsaicina en mujeres embarazadas.

Según la farmacocinética observada en seres humanos, que muestra que la exposición sistémica de capsaicina es baja y transitoria, la probabilidad de que Qutenza® aumente el riesgo de anomalías del desarrollo cuando se administra a mujeres embarazadas es escasa. No obstante, se debe tener precaución cuando se prescriba este medicamento a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si metabolitos de capsaicina se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que la capsaicina y/o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Qutenza.

Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles sobre fertilidad. Un estudio de toxicidad para la reproducción en ratas mostró una disminución en el número y porcentaje de espermatozoides móviles y en el número de embarazos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Qutenza® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron ardor, dolor, eritema y prurito locales y transitorios en la zona de aplicación.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se recogen todas las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia superior a la observada en el grupo de control y en más de un paciente en los ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con neuralgia postherpética (PNH), neuropatía dolorosa asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-PN) y neuropatía diabética periférica dolorosa (PDPN), clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos, sistemas y frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Herpes zóster
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Sensación de ardor
Poco frecuentes	Disgeusia, hipostesia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Irritación ocular

Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos
Poco frecuentes	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor en las extremidades, Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Dolor en la zona de aplicación, eritema en la zona de aplicación
Frecuentes	Prurito en la zona de aplicación, pápulas en la zona de aplicación, vesículas en la zona de aplicación, edema en la zona de aplicación, hinchazón en la zona de aplicación, sequedad en la zona aplicación, edema periférico
Poco frecuentes	Urticaria en la zona de aplicación, parestesia en la zona de aplicación, dermatitis en la zona de aplicación, hiperestesia en la zona de aplicación, inflamación en la zona de aplicación, reacción en la zona de aplicación, irritación en la zona de aplicación, hematoma en la zona de aplicación
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Presión arterial elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuencia no conocida	Quemaduras de segundo y tercer grado, exposición accidental (incluidos dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas fueron transitorias, normalmente de intensidad leve a moderada, y se resolvieron espontáneamente. En ensayos controlados, la tasa de abandono debida a reacciones adversas fue del 2 % en los pacientes tratados con Qutenza® y del 0,9 % en los tratados con el producto control.

Se han detectado alteraciones leves y transitorias en la detección térmica (1°C a 2°C) y en la sensibilidad profunda en el lugar de aplicación de Qutenza® en ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una monitorización continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas presentadas.

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Qutenza® debe ser administrado por un médico o bajo la supervisión de un médico. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan sobredosis. La sobredosis puede causar reacciones graves en el lugar de aplicación, p. ej., dolor en la zona de aplicación, eritema en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación. Si se sospecha una sobredosis, se retirarán los parches con suavidad, se aplicará el gel limpiador durante un minuto y se eliminará con una gasa seca; después se lavará la zona suavemente con agua y jabón. Se aplicarán las medidas de soporte clínicamente indicadas. No existe antídoto para capsaicina.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir SmPC Versión 5.0 de mayo de 2024, allegado mediante Radicado No. 20241121094.

3.1.9.3 CARBAGLU® 200 MG

Expediente : 20128786
Radicado : 20241095098
Fecha : 22/04/2024
Interesado : RECORDATI RARE DISEASES

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de ácido carglúmico

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperamonemia debido a una deficiencia de la n-acetilglutamato sintetasa.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Propiedades farmacocinéticas
- Inserto Versión 2024 – 01, allegado mediante radicado No. 20241095098
- Información para prescribir Versión marzo - 2024, allegado mediante radicado No. 20241095098

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344063 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, asimismo aprobación de inserto Versión 2024 – 01, e información para prescribir Versión marzo – 2024 allegados mediante Radicado No. 20241095098, para el producto CARBAGLU® 200 MG principio activo ácido carglúmico.

La recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

El tratamiento con Carbaglu debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos metabólicos.

Posología:

- Para la deficiencia de la N-acetilglutamato sintasa.

Según la experiencia clínica, el tratamiento puede comenzar incluso desde el primer día de vida.

La dosis inicial debe ser de 100 mg/kg hasta 250 mg/kg si es necesario.

Posteriormente debe ajustarse individualmente a fin de mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales.

A largo plazo, puede no ser necesario aumentar la dosis según el peso corporal siempre que se consiga un control metabólico adecuado; las dosis diarias oscilan de 10 mg/kg a 100 mg/kg.

Prueba de respuesta al ácido carglúmico

Se recomienda comprobar la respuesta individual al ácido carglúmico antes de iniciar un tratamiento a largo plazo. Por ejemplo:

- En un niño en coma, comenzar con una dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día y medir la concentración plasmática de amoníaco al menos antes de cada administración; debe normalizarse a las pocas horas de iniciar el tratamiento con Carbaglu.
- En un paciente con hiperamoniemia moderada, administrar una dosis de prueba de entre 100 y 200 mg/kg/día durante 3 días con una administración constante de proteínas y determinar repetidamente la concentración plasmática de amoníaco (antes y 1 hora después de la comida); ajustar la dosis a fin de mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales.

- Para la acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica y acidemia propiónica:

El tratamiento debe comenzar tras la hiperamoniemia en pacientes con academia orgánica. La dosis diaria inicial debe ser 100 mg/kg, llegando hasta 250 mg/kg si fuese necesario.

Después debe ajustarse individualmente para mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales.

Deterioro renal:

Se aconseja administrar Carbaglu con precaución a pacientes con función renal alterada.

Es necesario ajustar la dosis de acuerdo con la TFG.

- **Pacientes con deterioro renal moderado (TFG 30-59 ml/min)**
 - o La dosis inicial recomendada es de 50 mg/kg/día a 125 mg/kg/día para pacientes que presenten hiperamonemia debido a una deficiencia de NAGS o a acidemia orgánica;
 - o A largo plazo, la dosis diaria oscilará en el rango de 5 mg/kg/día a 50 mg/kg/día y debe ajustarse individualmente a fin de mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales.
- **Pacientes con deterioro renal grave (TFG $\leq$ 29 ml/min)**
 - o La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día a 40 mg/kg/día para pacientes que presenten hiperamonemia debido a una deficiencia de NAGS o a acidemia orgánica;
 - o A largo plazo, la dosis diaria oscilará en el rango de 2 mg/kg/día a 20 mg/kg/día y debe ajustarse individualmente a fin de mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales.

Población pediátrica

Se han demostrado la seguridad y eficacia de Carbaglu para el tratamiento de pacientes pediátricos (del nacimiento a los 17 años de edad) con hiperamonemia aguda o crónica debido a una deficiencia de NAGS e hiperamonemia aguda debido a acidemia isovalérica (AIV), acidemia propiónica (AP) o acidemia metilmalónica (AMM), y de acuerdo con estos datos, no se consideran necesarios los ajustes de posología en neonatos.

Forma de administración:

Este medicamento se debe administrar ÚNICAMENTE por vía oral (por ingestión o a través de una sonda nasogástrica usando una jeringa, si es necesario).

Sobre la base de los datos farmacocinéticos y la experiencia clínica, se recomienda dividir la dosis diaria total entre dos y cuatro dosis a administrar antes de las comidas. La rotura de los comprimidos por la mitad permite la mayor parte de los ajustes posológicos necesarios. Ocasionalmente, puede ser también útil el uso de cuartos de comprimido para ajustar la posología prescrita por el médico.

Los comprimidos se pueden dispersar en un mínimo de 5-10 ml de agua y se pueden ingerir inmediatamente o administrarse mediante un impulso rápido con una jeringa a través de una sonda nasogástrica.

La suspensión tiene un sabor ligeramente ácido.

Nuevas precauciones y advertencias:

Control terapéutico

Los niveles plasmáticos de amoníaco y aminoácidos deben mantenerse dentro de los límites normales.

Debido a que se dispone de pocos datos acerca de la seguridad del ácido carglúmico, se recomienda una vigilancia sistemática de las funciones hepática, renal y cardíaca y de los parámetros hematológicos.

Tratamiento nutricional

Pueden estar indicados la restricción proteínica y los suplementos de arginina en caso de baja tolerancia a las proteínas.

Uso en pacientes con deterioro renal

La dosis de Carbaglu se debe reducir en el caso de los pacientes con deterioro renal.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al uso del ácido carglúmico.

Los estudios en animales han revelado una toxicidad para el desarrollo mínima. Deberá prestarse especial atención a la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia

Aunque se desconoce si el ácido carglúmico se secreta en la leche humana, ha resultado estar presente en la leche de las ratas en período de lactancia. Por lo tanto, la lactancia está contraindicada durante el uso del ácido carglúmico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Propiedades farmacocinéticas:

Se ha estudiado la farmacocinética del ácido carglúmico en voluntarios sanos varones utilizando tanto el producto radiomarcado como el producto sin marcar.

Absorción

Tras una dosis oral única de 100 mg/kg de peso corporal, se calcula que se absorbe aproximadamente el 30% del ácido carglúmico. Con esta dosis, en 12 voluntarios que tomaron Carbaglu comprimidos, la concentración plasmática máxima fue 2,6 µg/ml (media; intervalo 1,8-4,8) después de 3 horas (media; intervalo 2-4).

Distribución

La curva de eliminación plasmática del ácido carglúmico es bifásica, con una fase rápida durante las primeras 12 horas tras la administración, seguida de una fase lenta (semivida terminal de hasta 28 horas).

No hay difusión en los eritrocitos. No se ha determinado la fijación a proteínas

Biotransformación

Una parte del ácido caglúmico se metaboliza. Se ha sugerido que, dependiendo de su actividad, la flora bacteriana intestinal podría contribuir a la iniciación del proceso de degradación, por lo que daría lugar a un grado de metabolismo de la molécula variable. Un metabolito que se ha identificado en las heces es el ácido glutámico. Los metabolitos se detectan en plasma con un pico a las 36-48 horas y un declive muy lento (semivida alrededor de 100 horas).

El producto final del metabolismo del ácido caglúmico es el dióxido de carbono, que se elimina a través de los pulmones.

Eliminación

Tras una dosis oral única de 100 mg/kg de peso corporal, el 9% de la dosis inalterada se excreta en la orina y hasta el 60% en las heces.

Se midieron los niveles plasmáticos de ácido caglúmico en pacientes de todas las categorías de edad, desde recién nacidos a adolescentes, tratados con diversas dosis diarias (7 – 122 mg/kg/día). Su intervalo era compatible con los medidos en adultos sanos, incluso en niños recién nacidos. Cualquiera que fuese la dosis diaria, disminuyeron lentamente durante 15 horas hasta niveles alrededor de 100 ng/ml.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro renal

La farmacocinética del ácido caglúmico en sujetos con deterioro renal se comparó con la de sujetos con una función renal normal tras la administración por vía oral de una dosis única de Carbaglu 40 mg/kg o 80 mg/kg. La $C_{máx}$ y la AUC_{0-T} del ácido caglúmico se resumen en la tabla de abajo. La razón de las medias geométricas (90 % IC) de AUC_{0-T} en sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave en relación con los sujetos de control comparados con una función renal normal fue aproximadamente del 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) y el 6,9 (4,79; 9,96), respectivamente. El aclaramiento renal (CL_r) disminuyó 0,79; 0,53 y 0,15 veces en sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. Se considera que los cambios en la farmacocinética del ácido caglúmico junto con una función renal alterada tienen relevancia clínica, y se garantizarían ajustes de la dosis en sujetos con deterioro renal moderado y grave.

Media ($\pm$ DE) $C_{máx}$ y AUC_{0-T} del ácido caglúmico tras la administración por vía oral de una sola dosis de Carbaglu 80 mg/kg o 40 mg/kg en sujetos con deterioro renal y sujetos de control comparados con una función renal normal

Parámetros farmacocinéticos	Función normal (1a)	Deterioro leve	Deterioro moderado	Función normal (1b)	Deterioro grave
	N = 8	N = 7	N = 6	N = 8	N = 6
	80 mg/kg			40 mg/kg	

C_{max} (ng/ml)	2.982,9 (552,1)	5.056,1 (2074,7)	6.018,8 (2.041,0)	1.890,4 (900,6)	8.841,8 (4.307,3)
ABC_{0-7} (ng*h/ml)	28.312,7 (6.204,1)	53.559,3 (20.267,2)	80.543,3 (22.587,6)	20.212,0 (6.185,7)	144.924,6 (65.576,0)

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 2024 – 01 y la información para prescribir Versión marzo - 2024, allegados mediante Radicado No. 20241095098.

3.1.9.4 ETOPOSIDO INYECTABLE 20 MG/ML

Expediente : 19967208
Radicado : 20241116983
Fecha : 14/05/2024
Interesado : Fresenius Kabi Oncology LTD.

Composición: Cada ml contiene etopósido 20 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 02, allegado mediante radicado No. 20241116983

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información para prescribir Versión 02 del 23/10/2020, allegado mediante Radicado No. 20241116983, para el medicamento etopósido inyectable 20 mg/ml, en las indicaciones: “Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares”.

El interesado informa que las modificaciones se basan en el SmPc (Resumen de características del producto) europeo y vigente (2020) para el producto de la referencia, así como en el informe periódico de seguridad (PSUR/PSUSA), en donde se considera

pertinente informar sobre el riesgo de reacciones de hipersensibilidad al uso de filtros en línea para la administración de medicamentos que contienen etopósido a petición de la autoridad Sanitaria de Rumanía (Dirección de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgos de la ANMDMR).

La Sala recomienda aprobar como lo solicita el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Tumores testiculares refractarios

La dosis recomendada de Etopósido es:

- 50 a 100 mg/m² por día administrados de forma intravenosa durante 5 minutos a 3.5 horas en los días 1 hasta 5 de cada ciclo de 21 días (o de 28 días), o
- 100 mg/m² administrados de forma intravenosa durante 5 minutos a 3.5 horas en los días 1, 3, y 5 de cada ciclo de 21 días (o de 28 días).

Cáncer pulmonar de células pequeñas

La dosis recomendada de Etopósido es de:

- 35 mg/ m² por día administrados de forma intravenosa durante 5 minutos a 3.5 horas durante 4 días, o
- 50 mg/ m² por día administrados de forma intravenosa durante 5 minutos a 3.5 horas durante 5 días.

Modificación de la dosificación

En pacientes con una depuración de creatinina (CLcr) de 15 - 50 mL/min, administrar 75% de la dosis recomendada. No hay datos disponibles en pacientes con CLcr menor que 15 mL/min. Considerar reducción de dosis adicional en estos pacientes.

Precauciones para la administración

Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, debería tenerse precaución al manejar y preparar la solución de etopósido. Pueden ocurrir reacciones de la piel asociadas con exposición accidental a etopósido. Se recomienda el uso de guantes. En caso de que la solución de etopósido entre en contacto con la piel o mucosa, lave la piel de forma inmediata y rigurosa con jabón y agua, y enjuague la mucosa con agua.

Preparación para la Administración intravenosa

La Inyección de Etopósido debería diluirse antes del uso bien sea con Inyección de dextrosa al 5 %, USP o Inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP para suministrar una concentración final de 0.2 a 0.4 mg/mL. Si las soluciones se preparan a concentraciones por encima de 0.4 mg/mL, puede ocurrir precipitación.

Etopósido tiene que diluirse con volúmenes que oscilan entre 250 - 1,000 mL, con base en la dosificación individual. Debería tenerse cuidado para no exceder la concentración final de 0.4 mg/mL. Ejemplos de volúmenes aproximados de diluyente necesarios para diferentes rangos de dosis:

Cantidad de etopósido (mg)	Cantidad de solución necesaria para preparar la dilución (mL)
≤ 100 mg	250 mL
101 mg a 200 mg	500 mL
> 200 mg	750 - 1000 mL

Las soluciones que muestren algún signo de precipitación no deberían utilizarse. Se ha reportado hipotensión a continuación de la administración intravenosa rápida; por lo tanto, se recomienda que la solución de etopósido se administre durante un período de 30 a 60 minutos. Una mayor duración de administración puede utilizarse en caso de que el volumen de fluido a infundir sea una preocupación. Etopósido no debería suministrarse mediante inyección intravenosa rápida.

Nuevas contraindicaciones:

Etopósido inyectable está contraindicado en pacientes con una historia de reacción de hipersensibilidad severa a los productos de etopósido.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Los médicos deberían ser conscientes de la posible ocurrencia de una reacción anafiláctica con etopósido, manifestada por medio de escalofríos, pirexia, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión, las cuales pueden ser fatales. El tratamiento es sintomático. Etopósido debería suspenderse de forma inmediata, seguido por la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores de volumen a discreción del médico. Un aumento en el riesgo en cuanto a reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión se observó cuando se utilizaron filtros en línea durante la administración de etopósido. No deberían utilizarse los filtros en línea.

Mielosupresión

Etopósido causa mielosupresión que resulta en trombocitopenia y neutropenia. Han ocurrido infecciones y sangrado fatales. Obtener recuentos sanguíneos completos antes de cada ciclo de Etopósido y de manera más frecuente según se indique clínicamente.

Leucemias secundarias

Leucemias secundarias han ocurrido con el uso a largo plazo de Etopósido.

Reacciones de hipersensibilidad

Etopósido puede causar reacciones de hipersensibilidad, que incluyen sarpullido, urticaria, prurito, y anafilaxis. En caso de que ocurran reacciones de hipersensibilidad,

interrumpir de forma inmediata Etopósido e instituir manejo de soporte. Suspender de manera permanente Etopósido en los pacientes que experimenten una reacción de hipersensibilidad severa.

Toxicidad embriofetal

Con base en estudios en animales y su mecanismo de acción, Etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas del potencial peligro para el feto.

Aconsejar a las pacientes femeninas con potencial reproductivo a utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Etopósido y durante por lo menos 6 meses después de la dosis final. Aconsejar a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo a utilizar anticoncepción efectiva durante 4 meses después de la dosis final.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en los pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Etopósido no incluyeron números suficientes ($n = 71$) de pacientes con edad de 65 años y superiores para determinar si responden de manera diferente con respecto a los pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

El etopósido no resultó mutagénico en un ensayo de mutagenicidad microbiana de Ames *in vitro*; sin embargo, el etopósido se convierte rápida y completamente en etopósido *in vivo*. Por lo tanto, como el etopósido es mutagénico en el ensayo de Ames, el etopósido se considera mutagénico *in vivo*.

En ratas, la dosificación oral de Etopósido durante 5 días consecutivos a dosis superiores o iguales a 86 mg/kg/día (unas 10 veces la dosis humana de 50 mg/m² basada en el BSA) produjo atrofia testicular irreversible.

La atrofia testicular irreversible también se observó en ratas tratadas con etopósido por vía intravenosa durante 30 días a 5,11 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis humana de 50 mg/m² basada en el BSA).

Embarazo

Resumen de riesgo

Con base en los datos en animales y su mecanismo de acción, Etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Etopósido es teratogénico en ratones y ratas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el peligro potencial para un feto. Aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles que eviten quedar embarazadas.

Datos

Datos en animales

En ratas, una dosis intravenosa de etopósido de 0.4 mg/kg/día (aproximadamente 0.05 veces la dosis para humanos de 50 mg/m² con base en el Área de superficie corporal [BSA]) durante la organogénesis causó toxicidad materna, embriotoxicidad, y teratogenicidad (anormalidades esqueléticas, exencefalia, encefalocele, y anoftalmía); dosis superiores a 1.2 y 3.6 mg/kg/día (aproximadamente 0.14 y 0.5 veces la dosis para humanos de 50 mg/m² con base en BSA) resultó en resorciones embrionarias de 90 % y 100 %. En ratones, una dosis única de etopósido de 1.0 mg/kg (aproximadamente 0.06 veces la dosis para humanos de 50 mg/m² con base en BSA) administrada de forma intraperitoneal en los días 6, 7, u 8 de la gestación causó embriotoxicidad, anormalidades craneales y malformaciones esqueléticas mayores. Una dosis intraperitoneal de 1.5 mg/kg (aproximadamente 0.1 veces la dosis para humanos de 50 mg/m² con base en BSA) en el día 7 de la gestación causó un incremento en la incidencia de muerte intrauterina y malformaciones fetales, y una disminución significativa en el peso promedio del cuerpo del feto.

Lactancia

No existe ninguna información con respecto a la presencia de Etopósido en la leche humana o sus efectos sobre la producción de leche para los lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes a partir de Etopósido, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Etopósido.

Pacientes femeninas y masculinos de potencial reproductivo

Anticoncepción

Pacientes femeninas

Aconsejar a las pacientes femeninas con potencial reproductivo a utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Etopósido y durante 6 meses después de la dosis final.

Pacientes masculinos

Etopósido puede dañar los espermatozoides y el tejido testicular, lo que resulta en posibles anormalidades genéticas para el feto. Los pacientes masculinos con parejas sexuales femeninas con potencial reproductivo deberían utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Etopósido y durante 4 meses después de la dosis final.

Infertilidad

Pacientes femeninas

En pacientes femeninas con potencial reproductivo, Etopósido puede causar infertilidad y resultar en amenorrea. Puede ocurrir menopausia prematura con Etopósido. La recuperación de la menstruación y la ovulación se relaciona con la edad al momento del tratamiento.

Pacientes masculinos

En pacientes masculinos, Etopósido puede resultar en oligospermia, azoospermia, y pérdida permanente de la fertilidad. Se ha reportado que los recuentos de esperma retornan a los niveles normales en algunos hombres, y en algunos casos, han ocurrido varios años después del fin de la terapia.

Efectos sobre Capacidad para conducir y Usar máquinas

No se ha llevado a cabo ningún estudio con respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Etopósido puede causar reacciones adversas que afecten la capacidad para conducir o usar máquinas tales como fatiga, somnolencia, náuseas, vómito, ceguera cortical, reacciones de hipersensibilidad con hipotensión. A los pacientes quienes experimentan tales reacciones adversas se les debería recomendar evitar conducir o utilizar máquinas.

Precauciones especiales para el desecho y otro manejo

Debería tenerse precaución al manejar Etopósido. Deberían utilizarse procedimientos para manejo y desecho apropiados de medicamentos anticáncer. Varios lineamientos guía sobre este asunto se han publicado. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, utilice siempre guantes impermeables al manejar los viales que contienen Etopósido.

Nuevas reacciones adversas:

Se han descrito las siguientes reacciones adversas graves:

- Mielosupresión
- Leucemias secundarias
- Reacciones de hipersensibilidad

Debido a que los ensayos clínicos se efectúan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa, observadas en los ensayos clínicos de un medicamento, no pueden compararse de manera directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Etopósido se ha utilizado como un agente único en estudios clínicos que involucran 206 pacientes con una variedad de neoplasias malignas (incluyendo, un linfoma no Hodgkin) y en combinación con cisplatino en 60 pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas. La reacción adversa más común fue neutropenia.

Otras Reacciones adversas importantes

Toxicidad gastrointestinal

Náuseas y vómito son las principales toxicidades gastrointestinales. La severidad de las náuseas y vómito es generalmente leve a moderada, requiriendo la suspensión del tratamiento en 1 % de los pacientes. Náuseas y vómito se manejan con terapia antiemética estándar.

Otras toxicidades

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en los ensayos clínicos fueron:

Gastrointestinales: Dolor abdominal, estreñimiento, disfagia

Generales: Fiebre

Oculares: Ceguera cortical transitoria, neuritis óptica

Respiratorias: Neumonitis intersticial / fibrosis pulmonar

De la piel: Pigmentación, dermatitis por memoria de radiación, síndrome de Stevens Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica

Neurológicas: Convulsiones, sabor residual.

Trastornos hepato biliares: Hepatotoxicidad.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Etopósido. Debido a que estas reacciones se reportan de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Extravasación

Extravasación, que resulta en toxicidad de tejidos blandos locales, se identificó en los informes post mercadeo. Extravasación de Etopósido puede resultar en inflamación, dolor, celulitis, y necrosis incluyendo necrosis de la piel.

Insuficiencia renal aguda

Casos reversibles de insuficiencia renal aguda se han reportado con la administración de dosis altas (2220 mg/m²) de etopósido con irradiación corporal total utilizada para trasplante de células madre hematopoyéticas. La formulación de etopósido contiene dextrano 40, el cual ha estado asociado con insuficiencia renal aguda cuando se administra en dosis altas.

Infección *

Infección (incluyendo infecciones observadas en pacientes con un sistema inmune debilitado, por ejemplo, una infección pulmonar llamada neumonía por *Pneumocystis jirovecii*)

* Incluyendo infecciones oportunistas tales como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Nuevas interacciones:

La terapia concomitante con warfarina puede resultar en elevación del Cociente internacional normalizado (INR). Se recomienda el monitoreo cercano del INR.

Cisplatino: La coadministración de cisplatino puede incrementar la exposición a etopósido.

Medicamentos altamente unidos a las proteínas: La fenilbutazona, salicilato de sodio y aspirina desplazaron al etopósido unido a proteínas *in vitro*.

Medicamentos antiepilépticos seleccionados: La coadministración con medicamentos antiepilépticos incluyendo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, y ácido valproico puede incrementar la depuración de etopósido. Etopósido puede ser un sustrato del sistema transportador de la P-glicoproteína (P-gp) con base en los estudios *in vitro*.

Incompatibilidades

La inyección de Etopósido no debería mezclarse físicamente con ningún otro medicamento.

Sobredosis

No se ha establecido ningún antídoto para la sobredosificación de Etopósido en humanos. Con base en estudios en animales, la sobredosificación puede resultar en neurotoxicidad.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir Versión 02 del 23/10/2020, allegado mediante Radicado No. 20241116983.

**3.1.9.5 CRESTOR® 10 MG
CRESTOR® 20 MG
CRESTOR® 40 MG**

Expediente : 19942772 / 19942774 / 19987776
Radicado : 20241136649 / 20241136657 / 20241136660
Fecha : 4/06/2024
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica equivalente a rosuvastatina 10 mg

Cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica equivalente a rosuvastatina 20 mg

Cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica equivalente a rosuvastatina 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- En pacientes adultos con hipercolesterolemia:
 - hipercolesterolemia primaria (tipo iia, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo iib) como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos.
 - hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados.
- prevención de eventos cardiovasculares: en

Pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerosica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de pcr de alta sensibilidad (pcr-hs), edad, hipertensión, hdl-c bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardiaca prematura, crestor® está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, im, angina inestable, o revascularización arterial).

En niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad:

Crestor® está indicado para reducir el colesterol total, c-ldl y la apo b en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigota (hefh).

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión Clave 1-2024, allegado mediante radicado No. 20241136649, 20241136657, 20241136660
- Inserto profesional Versión basada en IPP Clave 1-2024, allegado mediante radicado No. 20241136649, 20241136657, 20241136660

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información para prescribir e inserto profesional Versión Clave 1-2024, allegados mediante Radicado No. 20241136649, 20241136657, 20241136660, para los medicamentos Crestor® 10 mg, Crestor® 20 mg y Crestor® 40 mg, principio activo rosuvastatina.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nueva dosificación:

El rango de dosis usual es de 10-40 mg por vía oral una vez al día.

La dosis de CRESTOR® debe individualizarse en función del objetivo terapéutico y de la respuesta del paciente. La mayoría de pacientes son controlados con la dosis inicial. Sin embargo, si es necesario, se pueden hacer ajustes de la dosis en intervalos de 2 a 4 semanas.

CRESTOR® puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Adultos

Hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota), dislipidemia mixta, y riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg por vía oral una vez al día.

Para pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o aquellos con metas agresivas para los lípidos, se puede considerar la posibilidad de una dosis inicial de 20 mg.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota se recomienda una dosis inicial de 20 mg al día.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad:

- **En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, el rango de dosificación usual es de 5**-10 mg vía oral, una vez al día. En esta población no se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis mayores a 10 mg.**
- **En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, el rango de dosificación usual es de 5**-20 mg vía oral, una vez al día. En esta población no se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis mayores a 20 mg.**

La dosis se debe ajustar de manera apropiada para alcanzar la meta del tratamiento.

La experiencia pediátrica se limita a un reducido número de niños (mayores de 8 años) con hipercolesterolemia familiar homocigota.

**** Crestor® 5 mg no es comercializado actualmente.**

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en pacientes de más de 70 años. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en función de la edad.**

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina < 60 mL/min). La dosis de 40 mg está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal moderada. Todas las dosis de CRESTOR® están contraindicadas en los pacientes con insuficiencia renal grave.**

Insuficiencia hepática

Mientras que la exposición sistémica a la rosuvastatina no aumentó en sujetos con índices de Child-Pugh de 7 o menos, se ha observado un aumento en sujetos con índices de Child-Pugh de 8 y 9 (Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). En estos pacientes debe considerarse una evaluación de la función renal. Se carece de experiencia en sujetos con índices de Child-Pugh superiores a 9. CRESTOR® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en pacientes de ascendencia asiática. Se ha observado una mayor exposición sistémica en sujetos asiáticos. Se debe tener en cuenta la exposición sistémica aumentada al tratar pacientes asiáticos cuya hipercolesterolemia no esté adecuadamente controlada a dosis hasta de 20 mg/diarios.

Polimorfismos genéticos

Se ha demostrado que los genotipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC y ABCG2 (BCRP) c.421AA están asociados con un incremento en la exposición a rosuvastatina (ABC) comparados con SLCO1B1 c.521TT y ABCG2 c.421CC. Para los pacientes de quienes se sabe que tienen el genotipo c.521CC o c.421AA, se recomienda una dosis máxima de 20 mg de CRESTOR® una vez al día.

Terapia concomitante

Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) está aumentado cuando se administra CRESTOR® concomitantemente con ciertos productos medicinales que pueden incrementar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina, ticagrelor y ciertos inhibidores de proteasa, incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir. Se recomienda a los médicos que lo prescriben, consultar la información relevante del producto cuando consideren la posibilidad de administrar dichos fármacos simultáneamente con CRESTOR®. En cuanto sea posible, se deben considerar medicaciones alternativas, y si fuera necesario, considerar la posibilidad de discontinuar temporalmente el tratamiento con CRESTOR®. En situaciones en las cuales la coadministración de estos productos medicinales con CRESTOR® es inevitable, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y riesgo del tratamiento concurrente y la posibilidad de ajustar la dosis de CRESTOR®.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En pacientes con enfermedad hepática activa, lo cual incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las concentraciones séricas de transaminasas, así como un aumento de dichas concentraciones a más de tres veces el límite superior normal. En pacientes con insuficiencia renal grave. La dosis de 40 mg está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina < 60 mL/min). En pacientes con miopatía. Pacientes que reciben un tratamiento concomitante con ciclosporina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Efectos renales

Se ha observado proteinuria (principalmente de origen tubular y detectada con tiras reactivas) en pacientes tratados con dosis altas de CRESTOR®, en particular con 40 mg; este efecto es transitorio o intermitente en la mayoría de los casos. Se ha demostrado que la proteinuria no implica una patología renal aguda o progresiva. Durante el uso post mercadeo se ha encontrado que la tasa de reportes de eventos renales serios es más alta en la dosis de 40 mg. La observación periódica de los pacientes tratados con la dosis de 40 mg debe incluir pruebas de la función renal.

Músculo esquelético

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han reportado efectos en el músculo esquelético, por ejemplo, mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis en pacientes tratados con rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, durante el uso post mercadeo se ha encontrado que la tasa de reportes de rabdomiólisis asociada con CRESTOR® es mayor que con la dosis más alta comercializada.

A los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma sugestivo de miopatía se les deben medir los niveles de CK. El tratamiento con CRESTOR® debe ser discontinuado si los niveles de CK están marcadamente elevados ($> 10 \times \text{ULN}$) o si se diagnostica o se sospecha miopatía. Se han producido reportes muy raros de miopatía necrotizante mediada por el sistema inmune, clínicamente caracterizada por debilidad muscular proximal persistente y creatinina sérica elevada durante el tratamiento o después de discontinuar las estatinas, incluyendo rosuvastatina. Es posible que se requieran pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Puede ser necesario el tratamiento con agentes inmunosupresores.

En raras ocasiones, las estatinas pueden inducir o agravar la miastenia grave o la miastenia ocular, incluidos informes de recurrencia cuando se administró la misma estatina o una diferente. CRESTOR debe usarse con precaución en pacientes con estas condiciones y debe interrumpirse si se inducen o agravan.

En los estudios de CRESTOR®, no hubo evidencia de efectos musculoesqueléticos aumentados cuando se dosificó CRESTOR® con cualquier otro tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento en la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que están recibiendo otros inhibidores de HMG-CoA reductasa junto con Ciclosporina, derivados de ácido fibrótico (incluyendo gemfibrozil), ácido nicotínico, antimicóticos azólicos y antibióticos macrólidos.

CRESTOR® se debe prescribir con precaución en pacientes con factores predisponentes a miopatía, tales como daño renal, edad avanzada e hipotiroidismo, o situaciones en las cuales pueda ocurrir aumento en los niveles plasmáticos.

CRESTOR® se debe retirar temporalmente en cualquier paciente con una condición aguda seria sugestiva de miopatía o que predisponga al desarrollo de falla renal secundaria a rhabdomiólisis (por ej., sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos; o convulsiones no controladas).

Diabetes Mellitus:

De igual manera que con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, se han observado incrementos en la HbA1c y en los niveles séricos de glucosa en pacientes tratados con rosuvastatina, y en algunos casos, estos incrementos pueden superar el umbral para el diagnóstico de diabetes mellitus, principalmente en pacientes que ya están en riesgo elevado de desarrollar diabetes.

Efectos hepáticos

Como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, CRESTOR® debe utilizarse con precaución en los pacientes alcohólicos y/o que tienen antecedentes de hepatopatía. Se recomienda efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con CRESTOR®, así como 3 meses después. Si las concentraciones séricas de transaminasas aumentan a más de 3 veces el límite superior normal, debe suspenderse el tratamiento con CRESTOR® o reducirse la dosis del mismo.

Durante el uso post mercadeo se ha encontrado que la tasa de reportes de eventos hepáticos serios (consistentes principalmente en un incremento de las transaminasas hepáticas), es más alta en la dosis de 40 mg

En los pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes de empezar el tratamiento con CRESTOR®.

Raza

Estudios farmacocinéticos han demostrado un aumento de la exposición en sujetos asiáticos con respecto a sujetos de raza blanca.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad:

La evaluación del crecimiento lineal (talla), peso, IMC (índice de masa corporal), y características secundarias de maduración sexual por medio del estadiaje de Tanner en pacientes pediátricos que estén tomando rosuvastatina está limitada a un período de dos años.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de CRESTOR en mujeres embarazadas. CRESTOR debe suspenderse tan pronto como se reconozca el embarazo. Sin embargo, se debe considerar la necesidad terapéutica continua y el riesgo beneficio individual en pacientes con riesgo muy alto de eventos cardiovasculares.

Los datos publicados sobre el uso de estatinas en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado al fármaco de malformaciones congénitas importantes. Sin embargo, debido al mecanismo de acción de CRESTOR, existe un riesgo potencial de reacciones adversas en el feto. Los datos son insuficientes para evaluar el riesgo de aborto espontáneo.

Lactancia

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con CRESTOR. Los datos limitados de los informes publicados indican que CRESTOR está presente en la leche humana. Debido al mecanismo de acción de CRESTOR, existe un riesgo potencial de reacciones adversas en el lactante. No hay información disponible sobre los efectos del fármaco en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas

La prueba farmacológica no reveló evidencia de un efecto sedativo de CRESTOR®.

A partir del perfil de seguridad, no es de esperar que CRESTOR® afecte en forma adversa la habilidad para conducir o manejar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

CRESTOR® es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas observadas con CRESTOR® son generalmente leves y transitorias. En los estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con CRESTOR® tuvieron que retirarse de los estudios debido a reacciones adversas. Este índice de retiro fue comparable al reportado en pacientes que estaban recibiendo placebo.

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Cefalea, mialgia, astenia, estreñimiento, mareos, náuseas, dolor abdominal, diabetes mellitus*.
Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Prurito, exantema y urticaria.
Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Miopatía (incluyendo miositis), reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema), rabdomiólisis, pancreatitis.

*Observado en el estudio JUPITER (frecuencia global reportada 2.8% con rosuvastatina y 2.3% con placebo) principalmente en pacientes que ya están en riesgo alto de desarrollar diabetes (Ver secciones 4.4 y 5.1).

Como sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas tiende a aumentar con el incremento de la dosis.

Efectos sobre el músculo esquelético: Con rosuvastatina y otras estatinas comercializadas se han reportado casos raros de rabdomiolisis, que ocasionalmente se asociaron con deterioro de la función renal.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio: Al igual que con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-relacionado en las transaminasas y CK en un número reducido de pacientes que estaban tomando rosuvastatina. También se han

observado aumentos en la HbA1c en pacientes tratados con rosuvastatina. Se han visto anomalías en la prueba de uroanálisis (proteinuria positiva en la prueba de tira reactiva) en un pequeño número de pacientes que estaban tomando CRESTOR® y otros inhibidores de HMG-CoA reductasa. La proteína detectada fue en su mayoría de origen tubular. En la mayor parte de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente al continuar el tratamiento y no es predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva.

Otros efectos:

En un estudio clínico controlado, a largo plazo, se demostró que CRESTOR® no tiene efectos nocivos sobre el lente ocular.

En pacientes tratados con CRESTOR®, no se produjo alteración de la función adrenocortical.

Farmacovigilancia

Además de los efectos anteriores, se han observado las siguientes reacciones adversas durante la farmacovigilancia de CRESTOR®:

Trastornos oculares: Frecuencia desconocida: miastenia ocular.

Trastornos Hematológicos: Frecuencia desconocida: Trombocitopenia

Trastornos hepatobiliares: Muy raros: ictericia, hepatitis; Raros: elevación de las transaminasas hepáticas.

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuencia desconocida: Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmune. Muy raros: artralgia.

Tal como sucede con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, el índice de reporte de rhabdomiolisis en el uso post-mercadeo es más alto a la dosis más alta comercializada.

Trastornos del sistema nervioso: Muy raros: pérdida de memoria; Frecuencia desconocida: neuropatía periférica, miastenia gravis.

Trastornos psiquiátricos: Frecuencia desconocida: depresión, trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas).

Trastornos renales: Muy raros: hematuria.

Sistema reproductivo y trastornos mamarios: Frecuencia desconocida: Ginecomastia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuencia desconocida: Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción liquenoide por fármacos.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad:

El perfil de seguridad de CRESTOR® es similar en niños o adolescentes y pacientes adultos aunque se observaron elevaciones de la CK $> 10 \times$ ULN y síntomas musculares después de realizar ejercicio o incrementar la actividad física, los cuales se resolvieron con tratamiento continuado, con mayor frecuencia en estudios clínicos con niños y adolescentes. Sin embargo, las mismas advertencias y precauciones especiales para el uso en adultos también aplican a los niños y adolescentes.

Nuevas interacciones:

Efecto sobre rosuvastatina de productos medicinales coadministrados

Datos in vitro e in vivo indican que rosuvastatina no tiene interacciones clínicamente significativas con el citocromo P450 (como un sustrato, inhibidor o inductor).

Rosuvastatina es un sustrato para ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de CRESTOR® con productos medicinales que sean inhibidores de estas proteínas transportadoras puede producir aumento en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y riesgo incrementado de miopatía.

Interacciones que requieren ajustes de la dosis de rosuvastatina (ver también Tabla 1):

Cuando sea necesario coadministrar CRESTOR con otros productos medicinales conocidos por aumentar la exposición a rosuvastatina, se deben ajustar las dosis de CRESTOR. Se recomienda que los prescriptores consulten la información relevante del producto cuando estén considerando la posibilidad de administrar dichos productos simultáneamente con CRESTOR.

Inicie con una dosis diaria de 5 mg una vez al día de CRESTOR si el incremento esperado en la exposición (AUC) es aproximadamente del doble o más. Si se observa que el producto medicinal aumenta el AUC de rosuvastatina aproximadamente el doble o más, la dosis inicial de CRESTOR no debe ser superior a 5 mg una vez al día. La dosis máxima diaria de CRESTOR se debe ajustar de tal manera que la exposición esperada a rosuvastatina no tenga probabilidad de superar la de una dosis de 40 mg diarios de CRESTOR, tomada sin productos medicinales que interactúen, por ejemplo, una dosis de 5 mg de CRESTOR con ciclosporina (aumento de 7,1 veces en la exposición), una dosis de 10 mg de CRESTOR con la combinación de ritonavir/atazanavir (aumento de 3,1 veces) y una dosis de 20 mg de CRESTOR con gemfibrozil (aumento de 1,9 veces).

Si se observa que el producto medicinal aumenta el AUC de rosuvastatina AUC a menos del doble, no es necesario reducir la dosis inicial, pero se debe tener precaución si se aumenta la dosis de CRESTOR por encima de 20mg.

Inhibidores de proteasa: La coadministración de rosuvastatina con ciertos inhibidores de proteasa o con una combinación de inhibidores de proteasa puede aumentar hasta 7 veces la exposición a rosuvastatina (AUC) (ver Tabla1). Se requiere ajuste de la dosis dependiendo del nivel del efecto sobre la exposición a rosuvastatina.

Tabla 1 Efecto de productos medicinales coadministrados sobre la exposición a rosuvastatina (ABC; en orden de magnitud decreciente) tomado de estudios clínicos publicados

Régimen de dosificación del fármaco interactuante	Régimen de dosificación de rosuvastatina	Cambio en el AUC* de rosuvastatina
Aumento del doble o más del doble en el AUC de la rosuvastatina		
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) una vez al día por 15 días	10mg dosis única	7.39 -veces↑
Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg BID, 6 meses	10 mg OD, 10 días	7.1 veces ↑
Darolutamida 600 mg BID, 5 días	5mg, dosis única**	5.2-veces ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 días	5 mg dosis única**	3.8 -veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 días	10 mg, dosis única	3.1 veces ↑
Roxadustat 200 mg QOD	10 mg, dosis única	2.9-veces ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 días	10 mg, dosis única	2.8-veces ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg dosis única	2.69 -veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg/dasabuvir 400 mg BID	5mg dosis única**	2.59-veces↑

Tabla 1 Efecto de productos medicinales coadministrados sobre la exposición a rosuvastatina (ABC; en orden de magnitud decreciente) tomado de estudios clínicos publicados

Régimen de dosificación del fármaco interactuante	Régimen de dosificación de rosuvastatina	Cambio en el AUC* de rosuvastatina
Teriflunomida	No disponible	2.51-veces↑
Enasidenib 100 mg OD, 28 días	10 mg, dosis única	2.4-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD	10 mg dosis única	2.26-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD por 7 días	5mg dosis única**	2.2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg OD, 7 días	2.1 veces ↑
Capmatinib 400mg BID	10 mg, dosis única	2.08-veces ↑
Dosis de carga de clopidogrel 300 mg, seguida por 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces ↑
Tafamidis 61 mg BID en días 1 & 2, seguida por OD en días 3 a 9	10 mg, dosis única	1.97-veces ↑
Fostamatinib 100 mg dos veces al día	20 mg, dosis única	1.96 veces ↑
Febuxostat 120mg OD	10 mg, dosis única	1.9 veces ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1.9 veces ↑
Aumento de menos de 2 veces en el AUC de rosuvastatina		
Eltrombopag 75 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1.6 veces ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg OD, 7 días	1.5 veces ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 días	10 mg, dosis única	1.4 veces ↑
Dronedarona 400 mg BID	No disponible	1.4 veces ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 días	10 mg or 80 mg, dosis única	1.4 veces ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 días	10 mg, OD, 14 días	1.2 veces ↑
Disminución del AUC de la rosuvastatina		

Tabla 1 Efecto de productos medicinales coadministrados sobre la exposición a rosuvastatina (ABC; en orden de magnitud decreciente) tomado de estudios clínicos publicados

Régimen de dosificación del fármaco interactuante	Régimen de dosificación de rosuvastatina	Cambio en el AUC* de rosuvastatina
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓

*Los datos dados como X- veces representan una relación simple entre la rosuvastatina co-administrada y la rosuvastatina sola.

Los datos dados como % de cambio representan % de diferencia con respecto a la rosuvastatina sola.

El aumento se indica como "↑", la disminución como "↓".

AUC = área bajo la curva; OD = una vez al día; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día.

QOD= día por medio

** Crestor® 5 mg no es comercializado actualmente.

Los siguientes productos medicinales/combinaciones no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre el índice de AUC de rosuvastatina al ser coadministrados:

Aleglitazar 0.3 mg 7 días de administración; Fenofibrato 67 mg 7 días de administración TID; Fluconazol 200mg 11 días de administración OD; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 días de administración BID; Ketoconazol 200 mg 7 días de administración BID; Rifampicina 450 mg 7 días de administración OD; Silimarina 140 mg 5 días de administración TID.

Otros productos medicinales interactuantes

Antiácidos: La dosificación simultánea de CRESTOR® con una suspensión de antiácido que contenga hidróxido de aluminio y magnesio dio como resultado una reducción en la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efecto fue atenuado cuando el antiácido se dosificó 2 horas después de CRESTOR®. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción.

Ácido Fusídico: No se han llevado a cabo estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, se han reportado eventos relacionados con los músculos, incluyendo rabdomiolisis, en la experiencia postcomercialización con rosuvastatina y ácido fusídico administrados simultáneamente.

Los pacientes se deben monitorear de cerca y puede ser apropiada la suspensión temporal del tratamiento con rosuvastatina.

Ticagrelor: Se ha demostrado que ticagrelor aumenta las concentraciones de rosuvastatina, lo que puede resultar en un mayor riesgo de miopatía. Se deben considerar los beneficios de la prevención de eventos cardiovasculares adversos importantes mediante el uso de rosuvastatina y los riesgos del aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina.

Efecto de rosuvastatina sobre productos medicinales coadministrados

Warfarina: La farmacocinética de la warfarina no se afecta significativamente después de coadministración con CRESTOR®. Sin embargo, de igual forma que con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la coadministración de CRESTOR® y warfarina puede producir una elevación en el INR comparada con warfarina sola. En pacientes que estén tomando antagonistas de vitamina K, se recomienda monitorear el INR, tanto al iniciar como al suspender el tratamiento con CRESTOR® o luego de ajustar la dosis.

Derivados de fenofibratos/ácido fíbrico: Aunque no se observó interacción farmacocinética entre rosuvastatina y fenofibrato, puede ocurrir una interacción farmacodinámica. Gemfibrozil, fenofibrato y otros ácidos fíbricos, incluyendo el ácido nicotínico, pueden incrementar el riesgo de miopatía cuando se administran concomitantemente con inhibidores de HMG-CoA reductasa.

Ciclosporina: La coadministración de CRESTOR® con Ciclosporina no dio como resultado cambios significativos en la concentración plasmática de Ciclosporina.

Otros medicamentos: No hubo interacciones clínicamente significativas con un anticonceptivo oral, digoxina, ezetimibe o fenofibrato.

En estudios clínicos, CRESTOR® fue coadministrado con agentes antihipertensivos, antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal. Estos estudios no produjeron ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

La Sala recomienda ajustar y aprobar las indicaciones para el producto de la referencia así

Indicaciones:

- **En pacientes adultos con hipercolesterolemia:**
 - hipercolesterolemia primaria (tipo iia, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo iib) como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos.
 - hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados.
- **Pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerosica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de pcr de alta sensibilidad (pcr-hs), edad, hipertensión, hdl-c bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardiaca prematura.**

Asimismo, la Sala encuentra una modificación en las indicaciones “...**Hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de LDL), o si tales tratamientos son inadecuados**”, en el inserto y en la información para prescribir, por tanto, se le recuerda al interesado que

la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

Finalmente, el inserto y la información para prescribir debe ajustarse con la información únicamente aprobada y al presente concepto.

3.1.9.6 DEPO-PROVERA® 150 MG/3ML SUSPENSION PARENTERAL

Expediente : 42163
Radicado : 20241149708
Fecha : 18/06/2024
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 1 mL contiene acetato de medroxiprogesterona 50,00 mg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:
Anovulatorio y tratamiento de endometriosis

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información para prescribir Versión EuSmPC_14Dic2023_v1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241149708 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, asimismo, inserto e información para prescribir Versión EuSmPC_14Dic2023_v1, para el producto Depo-Provera® 150 mg/3 mL suspensión parenteral principio activo acetato de medroxiprogesterona.

La recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación:
DEPO-PROVERA® debe agitarse vigorosamente antes de su uso para asegurar que la dosis a administrar sea una suspensión uniforme.

DEPO-PROVERA® debe administrarse mediante inyección intramuscular profunda. Se debe tener cuidado para asegurar que la inyección se administre en el tejido muscular,

95

Acta No. 16 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

preferiblemente en el glúteo mayor, aunque también se puede realizar en otro tejido muscular como el deltoides.

El lugar de la inyección debe limpiarse antes de la administración utilizando métodos estándar.

Mujeres adultas:

Primera inyección

Para garantizar la protección anticonceptiva en el primer ciclo de su uso, se debe administrar una inyección de 150 mg por vía intramuscular dentro de los primeros cinco días del ciclo menstrual normal, de forma trimestral. Si la inyección se realiza de acuerdo con estas instrucciones, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Posparto

Para asegurarse de que la paciente no esté embarazada en el momento de la primera administración, la primera inyección se administrará dentro de los 5 días posteriores al parto, siempre que no esté amamantando al niño. Existe evidencia de que las mujeres que reciben DEPO-PROVERA® pueden experimentar sangrado prolongado y abundante en el período posparto inmediato. Por lo tanto, este medicamento debe usarse con precaución durante el período posparto. Las mujeres que estén considerando usar este medicamento inmediatamente después del parto o la interrupción del embarazo deben ser informadas de que puede aumentar el riesgo de sangrado prolongado o abundante. Se recuerda a los médicos que para las mujeres que acaban de dar a luz y no están amamantando a su bebé, la ovulación puede comenzar de nuevo a partir de la semana 4.

Para aquellas mujeres que acaban de dar a luz y están amamantando a su hijo, este medicamento puede administrarse a partir de la sexta semana después del nacimiento, cuando el sistema enzimático del niño está más desarrollado. Las administraciones posteriores serán cada 12 semanas.

Dosis posteriores:

Se administrarán cada 12 semanas. Siempre que la inyección se administre dentro de los cinco días posteriores a estas 12 semanas, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales (por ejemplo, métodos de barrera). (Nota: las mujeres cuyas parejas se han sometido a una vasectomía y cuyo recuento de espermatozoides no ha llegado a 0 pueden necesitar una segunda inyección 12 semanas después de la primera administración). Si el intervalo desde la inyección anterior es de más de 89 días (12 semanas y cinco días), por cualquier motivo, se debe descartar un embarazo antes de la siguiente administración del medicamento y la paciente debe utilizar medidas anticonceptivas adicionales (por ejemplo, métodos de barrera) durante catorce días después de la siguiente inyección.

Uso en ancianas

No adecuado.

Uso en niños

La administración de DEPO-PROVERA® no está indicada antes de la menarquia. Se dispone de datos en mujeres adolescentes de 12 a 18 años. Excepto por la pérdida de densidad mineral ósea, se espera que la seguridad y eficacia de DEPO-PROVERA® sea la misma para mujeres adolescentes posmenárrquicas y mujeres adultas.

Anticoncepción

Intramuscular (IM)

La dosis recomendada es 150 mg de suspensión inyectable de AMPD cada 3 meses (12-13 semanas), administrada mediante inyección intramuscular en los glúteos o en los deltoides. La suspensión IM no está formulada para inyección subcutánea.

Primera inyección

La inyección inicial IM se deberá suministrar dentro de los primeros 5 días siguientes al comienzo de un período menstrual normal; dentro de los 5 días posteriores al parto si la mujer no está amamantando o si se decide amamantar exclusivamente, en o desde la sexta semana postparto.

Segunda y siguientes inyecciones

Si el intervalo de tiempo entre las inyecciones IM es mayor de 13 semanas, se deberá descartar un embarazo antes de administrar la siguiente inyección IM.

Cambio desde otros Métodos de Anticoncepción

Cuando se hace el cambio de otros métodos anticonceptivos, (AMPD IM) se deberá dar de manera que asegure una cobertura anticonceptiva continua con base en el mecanismo de acción de los dos métodos, (p.ej., las pacientes que se cambian desde anticonceptivos orales deben recibir su primera inyección de AMPD dentro de los 7 días siguientes a la toma de su última píldora activa).

Ginecología

El uso de terapia combinada con estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la duración más corta concordante con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer, y se debe evaluar periódicamente.

Se recomienda realizar chequeos médicos periódicos adaptados en frecuencia y naturaleza a cada mujer.

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar una progestina en una mujer que no tenga un útero intacto.

Endometriosis

- 50 mg semanales de AMPD inyectable por vía intramuscular, o 100 mg cada 2 semanas durante por lo menos 6 meses.

Nuevas advertencias y precauciones:

Generales

- Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.
- El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica preexistente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.
- Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.
- Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.
- Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.
- Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:
 - a. Esteroides en plasma/orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiol, progesterona, testosterona)
 - b. Gonadotrofinas en plasma/orina (p.ej., hormona luteinizante (LH) y hormona folículoestimulante (FSH))
 - c. Globulina ligadora de hormonas sexuales
- Sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una pérdida repentina parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación no se deberá administrar nuevamente.
- El AMP no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en ningún paciente con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que desarrollen TEV mientras están en terapia con AMP.
- Se han informado meningiomas después de la administración a largo plazo de progestinas, incluyendo el AMP. AMP se debe suspender si se diagnostica un meningioma. Se aconseja cautela al recomendar la medroxiprogesterona a pacientes con antecedentes de meningioma.

Anticoncepción/Endometriosis - Formulaciones Inyectables

Pérdida de la Densidad Mineral Ósea (DMO)

El uso de la inyección de AMPD reduce los niveles de estrógeno séricos en mujeres premenopáusicas y está asociado con una pérdida estadísticamente significativa de DMO

en razón a que el metabolismo óseo se acomoda a un nivel de estrógenos más bajo. La pérdida de masa ósea puede ser mayor cuanto más se prolongue el uso y puede no ser completamente reversible en algunas mujeres. Se desconoce si el uso de la inyección de AMPD durante la adolescencia y la adultez temprana, un periodo crítico de crecimiento óseo, reducirá la masa ósea máxima. Tanto en mujeres adultas como en mujeres adolescentes, la disminución de la DMO durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible después de suspender la inyección de AMPD y de que aumenta la producción de los estrógenos ováricos. Después de interrumpir la inyección de DEPO-PROVERA® en adolescentes, la recuperación completa de la DMO promedio requirió 1,2 años en la columna lumbar, 4,6 años en cadera completa y 4,6 años en el cuello femoral.

En adultos, se observó la DMO durante un periodo de 2 años después de interrumpir la inyección AMPD y se observó una recuperación parcial de la DMO promedio hacia el valor inicial en cadera completa, el cuello femoral y la columna lumbar. Un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos femeninos mostró que el uso de la inyección DEPO-PROVERA® no tiene efecto en el riesgo de una mujer de fracturas causadas por osteoporosis o no causadas por osteoporosis.

Cambios en la DMO en mujeres adultas después de seis meses de tratamiento por endometriosis

Se deberá considerar el uso de otros métodos anticonceptivos o tratamientos endometriales al momento de analizar la relación riesgo/beneficio del uso de la inyección de AMPD en mujeres con factores de riesgo osteoporóticos tales como:

- Uso crónico de alcohol y/o tabaco.
- Uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo, anticonvulsivos o los corticosteroides.
- Bajo índice de masa corporal (IMC) o desorden alimenticio, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia.
- Enfermedad del metabolismo óseo.
- Antecedentes familiares significativos de osteoporosis

Se recomienda para todas las pacientes la ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

Anticoncepción

- La mayoría de las mujeres que usan la suspensión inyectable de AMPD experimentan un trastorno en sus patrones de sangrado menstrual (p.ej., sangrado/manchado irregular o impredecible, rara vez sangrado profuso o continuo). A medida que las mujeres continúen usando la suspensión inyectable de AMPD, experimentarán menos sangrado irregular y más amenorrea.
- La vigilancia de casos y controles a largo plazo de las usuarias de la suspensión inyectable de AMPD reveló un ligero o nulo incremento en el riesgo global de cáncer de mama, y ningún aumento en el riesgo global de cáncer ovárico, hepático, o cervical, como también un efecto protector prolongado de reducción en el riesgo de cáncer endometrial.

- La suspensión inyectable de AMPD IM posee un efecto anticonceptivo prolongado. Luego de la última inyección, la mediana de tiempo en que pueden llegar a concebir nuevamente las mujeres es de 10 meses, con un rango de 4 a 31 meses, un tiempo que no guarda ninguna relación con la duración del uso.
- Existe en las mujeres la tendencia a aumentar de peso mientras siguen una terapia con AMPD.
- En caso de que se desarrolle ictericia, se deberá considerar no volver a administrar el medicamento.

Infecciones de Transmisión Sexual

Las mujeres deben recibir información en el sentido que la suspensión inyectable de AMPD no protege contra las infecciones de transmisión sexual (ITS) incluyendo infección por VIH (SIDA), igualmente, el AMPD es una inyección estéril, y usada de la manera indicada, no las expone a infecciones de transmisión sexual. Las prácticas sexuales más seguras incluyendo el uso correcto y consistente de condones reducen la transmisión de ITS a través del contacto sexual, incluyendo VIH.

Cáncer de Mama
Ver abajo.

Ginecología

Tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia / Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia hormonal) – todas las formulaciones:

No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosificación de la Terapia Hormonal (TH) en el estudio Women's Health Initiative (WHI) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

Cáncer de Mama

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos informan un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman combinación de estrógenos/progesterona para TH durante varios años. En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso. También se ha informado que el uso de estrógeno más progestina se traduce en un aumento de las mamografías anormales que requieren mayor evaluación.

En varios estudios epidemiológicos no se encontró un aumento general del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables de depósito en

comparación con las no usuarias. Sin embargo, se encontró un aumento del riesgo relativo (p.ej., 2,0 en un estudio) entre las mujeres que actualmente usaban progestágenos inyectables de depósito o los habían usado sólo unos pocos años antes. No es posible inferir de estos datos si este aumento del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a un aumento de la vigilancia entre las usuarias actuales, los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o una combinación de razones.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestinas no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

Enfermedad Coronaria

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)] mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (CHD) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas años). El aumento del riesgo de TEV se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación.

Accidente Cerebrovascular (ACV)

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.

Tromboembolismo venoso/Embolismo pulmonar

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.

Demencia

El estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS), un estudio auxiliar del WHI, CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años.

Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres.

No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el DCL en mujeres mayores de 65 años.

Cáncer de Ovario

El uso actual de estrógenos solos o estrógeno más progestina en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógeno más progestina no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que el estrógeno más progestina aumentó el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace mortal.

Recomendaciones sobre el Examen Físico y Antecedentes

Antes de iniciar cualquier terapia hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, las mamas, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

Ginecología - Formulaciones Inyectables

- Se pueden esperar períodos de anovulación prolongados junto con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos luego de la administración de ya sea una dosis única o de múltiples dosis inyectables de AMPD.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

DEPO-PROVERA® puede inhibir la ovulación. Las mujeres pueden experimentar un retraso en el retorno de la fertilidad (concepción) después de suspender DEPO-PROVERA®.

Embarazo

DEPO-PROVERA® está contraindicado en mujeres embarazadas.

Algunos reportes sugieren bajo ciertas circunstancias, una asociación entre la exposición intrauterina a medicamentos progestacionales durante el primer trimestre del embarazo y anomalías genitales en fetos masculinos y femeninos. Si se usa DEPO-PROVERA® durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras usa este medicamento, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Los lactantes producto de embarazos no planeados que ocurran 1 a 2 meses después de la inyección de la suspensión inyectable de AMPD, pueden tener un mayor riesgo de bajo peso al nacer, lo cual, a su vez, está asociado con un mayor riesgo de muerte neonatal. El

riesgo atribuible es bajo debido a que son poco frecuentes los embarazos mientras se recibe tratamiento con DEPO-PROVERA®.

Lactancia

DEPO-PROVERA® y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

En las madres en periodo de lactancia tratadas con 150 mg de DEPO-PROVERA® cada 3 meses, la composición, la calidad y la cantidad de la leche no se ven afectadas negativamente.

Se han estudiado los efectos sobre el desarrollo y el comportamiento durante la pubertad de los recién nacidos y lactantes expuestos a medroxiprogesterona en la leche materna. No se han observado efectos adversos. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos con respecto a los efectos de DEPO-PROVERA® en bebés amamantados en menos de seis semanas de edad, DEPO-PROVERA® debe administrarse no antes de las seis semanas después del parto, cuando el sistema enzimático del bebé esté más desarrollado.

El AMP y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No existe evidencia que sugieran que el medicamento represente algún peligro para el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria
DEPO-PROVERA® puede provocar dolores de cabeza y mareos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si se ven afectados.

Nuevas reacciones adversas:

ANTICONCEPCION Formulación intramuscular (IM):

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo, anorgasmia, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, mareos, cefalea, somnolencia
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis, bochornos
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, molestia abdominal, náuseas, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	Ictericia, trastorno hepático
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Alopecia, acné, hirsutismo, urticaria, lipodistrofia adquirida*, prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares
Trastornos del sistema reproductor y mamas	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, dolor pélvico, vaginitis, amenorrea, dolor en las mamas, supuración vaginal, sensibilidad en las mamas.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación	Retención de líquidos, pirexia, fatiga, astenia, reacciones en el sitio de la inyección*, atrofia persistente/hendidura/formación de hoyuelos en el sitio de la inyección*, nódulo/bulto en el sitio de la inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de la inyección*
Pruebas complementarias	Disminución de la densidad ósea, reducción de la tolerancia a la glucosa, aumento de peso, disminución de peso
*RAM identificada posterior a la comercialización	

Eventos Adversos Adicionales Reportados Durante la Experiencia Poscomercialización:

Formulaciones Intramusculares:

La experiencia poscomercialización reporta casos raros de osteoporosis incluyendo fracturas osteoporóticas observadas en pacientes que reciben AMPD IM.

Por favor observar que en pacientes que reciben AMPD IM, ha habido informes de respuestas anafilácticas, eventos tromboembólicos y pocos casos raros de osteoporosis, incluyendo fracturas osteoporóticas.

GINECOLOGÍA – Todas las Formulaciones

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endocrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, erupción
Trastornos del sistema reproductor y la mama	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, amenorrea, secreción cervical, erosión del cuello uterino, dolor en las mamas, sensibilidad en las mamas.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema, retención de líquido, pirexia, fatiga, reacción en el sitio de la inyección*, atrofia persistente/hendidura/formación de hoyuelos en el sitio de la inyección*, nódulo/bulto en el sitio de la inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de la inyección*
Investigaciones	Reducción de la tolerancia a la glucosa, disminución de peso, aumento de peso

*RAM indentificada posterior a la comercialización.

Nuevas interacciones:

Asociaciones contraindicadas

- **Hierba de San Juan**

Disminución de las concentraciones plasmáticas del anticonceptivo hormonal, debido al efecto inductor enzimático de la hierba de San Juan, con riesgo de reducción de la eficacia o incluso anulación del efecto, cuyas consecuencias pueden ser posiblemente graves (inicio del embarazo).

Asociaciones no recomendadas

- **Inductores enzimáticos**

Anticonvulsivos (fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina); rifabutina; rifampicina; nevirapina; efavirenz; dabrafenib; enzalutamida.

Disminución de la eficacia anticonceptiva del anticonceptivo hormonal, debido al aumento del metabolismo hepático por parte del inductor.

Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, especialmente un tipo mecánico, durante la duración de la combinación y un ciclo a partir de entonces.

- **Nelfinavir**

Riesgo de disminución de la eficacia anticonceptiva debido a concentraciones reducidas de anticonceptivos hormonales.

Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, particularmente un tipo mecánico (condón o DIU), durante la duración de la combinación y un ciclo a partir de entonces.

- **Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir**

Riesgo de disminución de la eficacia anticonceptiva debido a la disminución de las concentraciones de anticonceptivos hormonales debido al aumento del metabolismo hepático por ritonavir.

Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, particularmente un tipo mecánico (condón o DIU), durante la duración de la combinación y un ciclo a partir de entonces.

- **Perampanel**

Para dosis de perampanel ≥ 12 mg/día: riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva.

Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, particularmente un tipo mecánico.

- **Ulipristal**

En la indicación de anticoncepción de emergencia para ulipristal: Antagonismo de los efectos de ulipristal en caso de reanudación de la anticoncepción hormonal menos de 5 días después de tomar la anticoncepción de emergencia.

Si está prevista la (re)ingesta de anticonceptivos hormonales, utilice anticonceptivos mecánicos adicionales durante los 12 días siguientes a la (última) ingesta de ulipristal (en caso de que haya habido más de uno).

En la indicación de los miomas de ulipristal:

Antagonismo mutuo de los efectos del ulipristal y el progestágeno, con riesgo de ineficacia.

Si se planea (re)tomar anticoncepción hormonal, use anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días de anticoncepción hormonal.

Combinaciones sujetas a precauciones de uso

- **Bosentán**

Riesgo de disminución de la eficacia del anticonceptivo hormonal debido a un aumento del metabolismo hepático.

Use un método anticonceptivo confiable, adicional o alternativo mientras dure la combinación y un ciclo a partir de entonces.

- **Griseofulvina**

Riesgo de disminución de la eficacia del anticonceptivo hormonal debido a un aumento del metabolismo hepático.

Use un método anticonceptivo confiable, adicional o alternativo mientras dure la combinación y un ciclo a partir de entonces.

- **Aprepitant**

Disminución de las concentraciones de progestágeno, con riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva.

Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, particularmente de tipo mecánico, durante la duración de la combinación y un ciclo a partir de entonces.

- **Boceprevir**

Riesgo de disminución de la eficacia anticonceptiva debido al aumento del metabolismo hepático del anticonceptivo hormonal por boceprevir.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto e información para prescribir Versión EuSmPC_14Dic2023_v1.

Siendo las 16:00 del día 06 de diciembre de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual